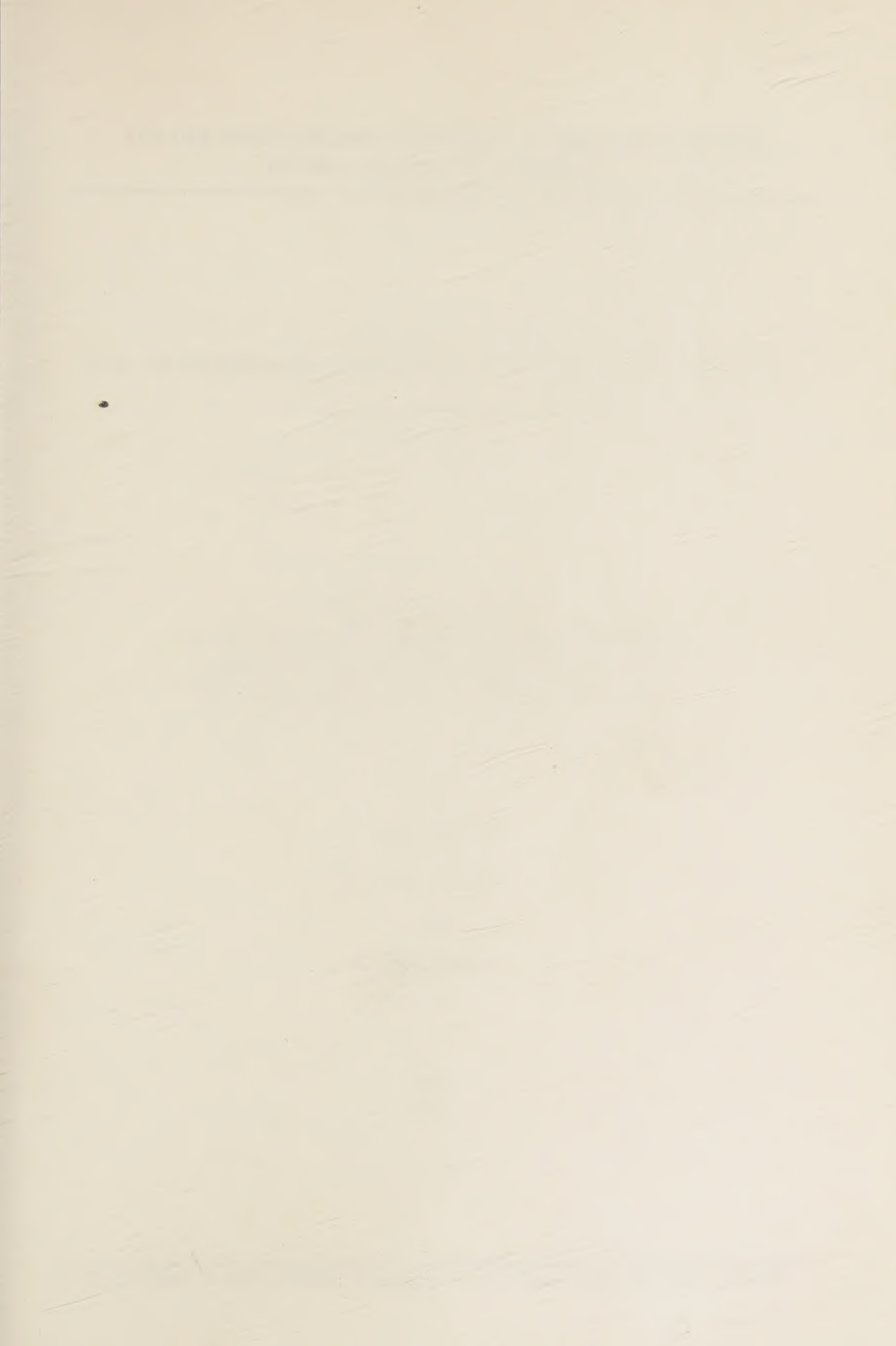


DIE INTRAVENÖSE ANWENDUNG VON POLYMYXIN B
IN DER UROLOGIE

Bruno Traber

1970



AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. E. Schmiedt

DIE INTRAVENÖSE ANWENDUNG VON POLYMYXIN B
IN DER UROLOGIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bruno Traber
aus
Neuburg/Donau

Jahr
1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Professor Dr. G. MAURER
2. Berichterstatter:	Professor Dr. E. SCHMIEDT
Dekan:	Professor Dr. E. KRAFT

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 2. 1970



MEINER LIEBEN MUTTER
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548328_0034

ÜBERSICHT

A. EINLEITUNG

1. Harnwegsinfektion und antibakterielle Therapie
2. Urologische Keimresistenz und antibakt. Therapie
3. Hospitalismus in der Urologie
4. Besondere Resistenzprobleme bei urologischen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*
5. Polymyxin B bei urologischen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*

B. POLYMYXINE IN DER LITERATUR

1. Geschichte der Polymyxine
2. Chemie und chemisch-physikalische Eigenschaften
3. Pharmakologie
 - a: Wirkungsmechanismus, Wirkungsspektrum und Wirkungsstärke
 - b: Resorption und Ausscheidung
 - c: Toxizität
 - d: Applikationsarten, Indikationen und Dosierung
4. Klinische Erfahrung mit Polymyxin B

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN MIT POLYMYXIN B

1. Material und Methodik
 - a: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten
 - b: Art der Erkrankung
 - c: Art und Häufigkeit der Erreger
 - d: In-vitro-Empfindlichkeit der Erreger
 - e: Antibiotika-Kombinationen und Dosierung
 - f: Verordnungshäufigkeit der einzelnen Antibiotika

2. Klinische Ergebnisse der intravenösen Polymyxin B-Behandlung
 - a: Sterile Kontrollkulturen
 - b: Ein oder mehrere Keime nicht mehr nachweisbar
 - c: Resistenz eines Keimes
 - d: Keine Veränderung der Keimzusammensetzung
 - e: Infektionswechsel
 - f: Unverträglichkeitserscheinungen

3. Serum- und Urinspiegel bei Polymyxin B

D. DISKUSSION

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATURVERZEICHNIS

G. DANKSAGUNG

H. LEBENSLAUF

A. EINLEITUNG

1. Harnwegsinfektion und antibakterielle Therapie

Das Urogenitalsystem setzt sich aus parenchymastösen Organen (Niere, Prostata, Hoden) und den Hohlorganen (Nierenbecken, Harnleiter, Blase, Harnröhre, Samenleiter) zusammen.

Urologische Infektionen können auf drei Wegen in dieses Organsystem eindringen:

- a: kanalikulär (aszendierend bzw. deszendierend),
- b: haematogen,
- c: lymphogen.

Untersucht man das Erregerspektrum bei den urologischen Infektionen, so dominieren die gramnegativen Keime der Darmflora (*E. coli*, Bakterium proteus, *Pseudomonas aeruginosa*) und die Enterokokken gegenüber den klassischen Eitererregern (*Staphylokokken*).

BAUER (6) stellte bei Untersuchungen von 520 Harnwegsinfekten folgende Erregerhäufigkeit fest:

E. coli 35%, *Proteus vulgaris* 19%, *Staphylokokkus aureus* 13%, *Bakt. lact. aerog.* 12%, Enterokokken 9%, *Pseudomonas aeruginosa* 5%, Streptokokken 2%, *Staphylokokkus albus* 2%.

NAUMANN (55) kam zu ähnlichen Ergebnissen. Er stellte fest, daß bei akuten und chronischen Harnwegsinfekten *E. coli* in 66%, Enterokokken in 28%, *Bakterium proteus* (vorwiegend *Proteus mirabilis*) sogar in 36%, *Pseudomonas aeruginosa* in 7%, *Staphylokokkus aureus* in 3% vorkamen.

Die Behandlung der urologischen Infektionen mußte lange Zeit, als man noch keine spezifischen antibakteriellen Mittel zur Verfügung hatte, rein symptomatisch und soweit Abflußhindernisse vorhanden waren, chirurgisch durchgeführt werden. Allgemeinbehandlungen, wie Darmreinigung durch Einläufe, Fieberdiäten und reichliche Flüssigkeitszufuhr zur Verminderung des Durstgefühls und zur Ausschwemmung der Bakterien aus den Harnwegen, Analgetika, Spasmolytika, Bettruhe, Herdsanierung (Zähne, Tonsillen und Nebenhöhlen), Wärme und Sitzbäder wurden angewendet.

Als im Jahre 1932 DOMAGK zum ersten Mal die antibakterielle Wirksamkeit der Sulfonamide entdeckte, begann das Zeitalter der Chemotherapie.

PAUL EHRLICH prägte bereits 1906 den Begriff "Chemotherapie" für die Behandlung von Infektionskrankheiten mit direkt antibakteriell wirkenden chemischen Substanzen (87).

Auch heute fallen unter den Sammelbegriff Chemotherapie die Mittel, die bei der medikamentösen Behandlung der Entzündung zur Anwendung kommen. Es sind dies in der Urologie im wesentlichen die Sulfonamide, die Nitrofurane und die Antibiotika. Die Chemotherapie soll in Ergänzung und Unterstützung der natürlichen Heilvorgänge als echte Kausaltherapie die Entzündungserreger unschädlich machen.

Die eigentliche Geburtsstunde der Antibiotika schlug bereits im Jahre 1928, als der Londoner Bakteriologe ALEXANDER FLEMMING entdeckte, daß Schimmelpilze seine Staphylokokkenkulturen auflösten. Der Wirkstoff der Pilze wurde Penicillin genannt.

Aufgrund der guten therapeutischen Ergebnisse mit Penicillinen und Sulfonamiden wurde mit großem Aufwand weitergeforscht, was schließlich bis 1950 zur Auffindung der heute noch wichtigen Antibiotika wie Chloramphenicol, den Tetracyclinen und dem Neomycin führte. HUBMANN (34) schrieb im Jahre 1963, daß die in den letzten 20 Jahren gemachten Fortschritte in der Behandlung der Infektionskrankheiten im wesentlichen auf der Entwicklung der Antibiotika beruhen.

Nach den hervorragenden Anfangserfolgen stellten viele Autoren jedoch fest, daß die Antibiotika kein "Universalheilmittel" für die Behandlung speziell der urologischen Infektionskrankheiten darstellen, da an eine sinnvolle Chemotherapie im Kampf gegen bakterielle Entzündung im Urogenitaltrakt viele Voraussetzungen geknüpft sind, deren Nichtbeachtung zu den Erscheinungen wie Keimwechsel, Resistenzzunahme und Hospitalismus führen; Komplikationen, die in einem späteren Kapitel ausführlich beschrieben werden.

Die Voraussetzungen für einen wirkungsvollen Antibiotika-Einsatz im Urogenital-Trakt lassen sich wie folgt zusammenfassen (34, 87):

- a: Feststellung der Diagnose und exakte Lokalisation der Erkrankung
- b: Erregernachweis und Resistenzbestimmung
- c: Nierenfunktionsprüfungen
- d: Beseitigung und Abflußhindernissen

e: Genaue Kenntnis der pharmakodynamischen Eigenschaften der Chemotherapeutika und ihrer Nebenwirkungen

f: Nur gezielte Anwendung von Antibiotika

Ad a: ALKEN (2) empfiehlt beim Auftreten von Leukozyten und Bakterien im Urinsediment nicht reflektorisch ein Antibiotikum zu geben, sondern fordert erst die Aufklärung von Pathogenese, Verlaufsform usw. Die Lokalisation des entzündlichen Prozesses, ob er in den schleimhauttragenden Hohlwegen oder in den parenchymatösen Organen seinen Ursprung hat, ist sehr wichtig. Im ersten Fall wäre ein Antibiotikum geeignet, das hohe Konzentrationen im Urin erreicht, während bei parenchymatösen Entzündungen ein Antibiotikum eingesetzt werden sollte, das hohe und anhaltende Serum- und Gewebskonzentrationen erreicht.

Ad b: Da jedes Antibiotikum ein spezifisches Wirkungsspektrum hat, sollte nach Erregernachweis das dafür wirksamste und gleichzeitig nebenwirkungsärmste Antibiotikum eingesetzt werden. Antibiotika mit einem schmalen Wirkungsspektrum dürfen nur streng gezielt oder in Kombination mit anderen Antibiotika gegeben werden, da sonst die Gefahr eines schnellen Keimwechsels besteht. Bei schweren Erkrankungen wird man aus Zeitgründen gezwungen sein, nach Urinabnahme für Kultur- und Resistenzbestimmung sofort ein Breitbandantibiotikum ungezielt zu verwenden, bis die Testergebnisse bekannt sind. Wegen Begleitflora und möglichen Verunreinigungen sind bakteriologische Nachkontrollen erforderlich.

Ad c: Wie viele Fremdsubstanzen werden auch Antibiotika oft überwiegend durch die Nieren ausgeschieden. Die Nierenfunktion wird damit zu einem wichtigen Regulator für die Erhaltung von Medikamentenkonzentrationen im Körper. Liegt z.B. eine Nierenfunktionsstörung im Sinne einer Ausscheidungsverzögerung vor, so kann es zu Kumulation und dadurch verstärkt zu erheblichen Nebenwirkungen kommen.

Ad d: Stenosen und Konkremente machen es oft unmöglich, therapeutisch wirksame Konzentrationen eines Antibiotikums an den Erregerort zu bringen, deshalb ist es Voraussetzung, vor Beginn einer gezielten Chemotherapie, Abflußstörungen (wie z.B. Harnwegsstenosen durch Strikturen, Steine, Tumoren, Prostatahypertrophie, Gefäßanomalien usw.) auszuschließen bzw. zu beseitigen.

Ad e: Sulfonamide, Nitrofurane und Antibiotika sind z. Zt. die gebräuchlichsten Chemotherapeutika in der Urologie (3). Sulfonamide werden eingeteilt in Kurz-, Mittel- und Langzeitsulfonamide, je nach Geschwindigkeit, mit der die einzelnen Präparate durch die Nieren ausgeschieden werden und einen bestimmten Harnspiegel erreichen. Hauptindikation der Sulfonamide sind akute und chronische Harnwegsinfekte, vor allem solche mit den Erregergruppen *E. coli* und *Bakterium proteus*. Nitrofurane werden ähnlich den Kurzzeitsulfonamiden schnell ausgeschieden und erreichen hohe Harnspiegel. Hauptanwendungsgebiet sind die verschiedenen Formen der Blasenentzündung und generell Hohlwegsinfekte. Das Wirkungsspektrum umfaßt alle im Harn vorkommenden Keime, außer der Pseudomonasgruppe (3).

Während bei Infektionen der Hohlorgane oft allein Sulfonamide oder Nitrofurane ausreichen, sind bei Beteiligung der parenchymatösen Organe Antibiotika indiziert. Man teilt sie in Gruppen mit breitem Wirkungsspektrum (Chloramphenicol, Tetracykline, Kanamycin, Ampicillin, Neomycin) und schmalem Wirkungsspektrum (Streptomycin, Penicillin, Polymyxine, Novobiocin) ein (3).

Die Auswahl der Antibiotika hängt von der Art der vorliegenden Erreger und deren Empfindlichkeit gegenüber der Antibiotika ab. Einer gezielten Antibiotika-Anwendung geht deshalb immer ein Erregernachweis und eine Resistenzbestimmung voraus. Zur Behandlung der unspezifischen Infektionen des Urogenitalsystems mit Chemotherapeutika gibt ALKEN (3) folgende Übersichtstabelle an, die einen orientierenden Aufschluß über die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente gibt.

Auf die genaue Pharmakokinetik sowie der Nebenwirkungen der einzelnen Antibiotika, die in der Urologie verwendet werden, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden. Die exakte Kenntnis derselben sollte der klinischen Anwendung vorausgehen.

Ad f: Wie schon erwähnt, empfiehlt ALKEN (2) beim Auftreten von Leukozyten und Bakterien im Urinsediment, nicht sofort reflektorisch zum Antibiotikum zu greifen. Leichte Zystiden und Pyelonephritiden heilen auch unter physikalisch-diätischen Maßnahmen und reichlicher Flüssigkeitszufuhr in wenigen Tagen aus.

BAKTERIEN		Sulfonamide	Nitrofurantoin	Nalidixinsäure	Chloramphenicol	Tetracycline	Ampicillin	Poly-myxine (B,E)	Kanamycin	Streptomycin	Novobiocin
E. coli-Gruppe	<i>E. coli</i>										—
	<i>Cloaca</i>										—
	<i>Klebsiella</i>						—				—
Proteus-Gruppe	<i>Proteus</i>					—	<i>P. mirabilis</i>	—			
	<i>Providencia</i>	—	—		—	—	—	—		—	—
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		—	—			—				—
Kokken	<i>Enterokokken</i>	—		—				—	—		
	<i>Staphylococcus aureus</i>			—							
	<i>Streptococcus pyogenes</i>			—							

Zeichenerklärung :

				—
sehr gut	gut	mäßige	geringe	keine
Wirksamkeit				

(Nach Prof. Dr. C.E. ALKEN - Leitfaden der Urologie, Thieme, Stuttgart)

ALKEN (2) erwähnt außerdem, daß man nicht vergessen sollte, daß fast 40% des urologischen Krankengutes konservative Fälle sind, und die virtuose Beherrschung konservativer, instrumenteller und operativer Behandlungsmethoden die spezielle Eigenart des urologischen Faches ausmachen. Oft werden die Behandlungserfolge eindeutig besser, wenn man unter bewußter Abkehr von einem Routineautomatismus Sulfonamide und Antibiotika in jedem Einzelfalle nach biologischen und pathologischen Gesichtspunkten mit einem durchdachten Heilplan zur Anwendung bringt.

2. Urologische Keimresistenz und antibakterielle Therapie

Unter Resistenz versteht man die Widerstandsfähigkeit von Bakterien gegen Chemotherapeutika. EHRLICH hat bereits 1908 auf diese Erscheinung hingewiesen.

Heute kennt man drei Arten von Resistenzen (87).

- a: Die natürliche Resistenz
Manche Bakterienstämme und Stammanteile sind ohne Exposition bereits gegen bestimmte Antibiotika resistent. Diese Bakterienarten gehören nicht zum Wirkungsspektrum dieser Antibiotika.
- b: Die primäre Resistenz
Sie wird hervorgerufen durch das Vorhandensein primär-resistenter Varianten bei Erregerarten, die im allgemeinen gegenüber bestimmten Chemotherapeutika empfindlich sind.
- c: Die sekundäre Resistenz
Hier handelt es sich um eine Resistenz, die im Laufe einer Chemotherapie auftritt.

Die Entstehung der Resistenz ist noch nicht endgültig geklärt. WALTER und HEILMEYER (87) und GROTHUESMANN (25) geben folgende Theorien an:

- 1: Durch den Kontakt des Antibiotikums mit dem Erreger könnten spontane Mutanten in einer Bakterienpopulation entstehen, die gegen das Antibiotikum dann resistent sind (Mutationstheorie).
- 2: Ein Stamm könnte zunächst einzelne resistente (primär-resistente) Keime enthalten, die sich dadurch vermehren, daß die sensiblen Keime vom Antibiotikum unterdrückt und eliminiert werden (Selektionstheorie).
- 3: Die Ursache der Resistenzbildung könnte auch in einer vorübergehenden enzymatisch bedingten Stoffwechselanpassung liegen. Danach würden die durch das Antibiotikum veränderten Enzymsysteme allmählich ersetzt werden. Eine Gewöhnung des Keimes an das Antibiotikum würde dadurch eintreten (Adaptionstheorie).

An dieser Stelle sollen noch einige mögliche Ursachen für die Resistenzentstehung während einer Chemotherapie erwähnt werden (87).

- a: Bei einer Mischinfektion mit Penicillin-empfindlichen und mit penicillinase bildenden Keimen kann eine Penicillin-Resistenz dadurch eintreten, daß die Penicillinwirkung durch die Penicillinase der anderen Keimart aufgehoben wird.
- b: Erreger, die intrazellulär gelagert sind, sind gegen extrazellulär wirkende Antibiotika resistent.
- c: Besonders bei chronischen Infekten können sich Keime im Ruhestadium befinden. Diese sind resistent gegen Antibiotika, die nur bei proliferierenden Keimen wirksam sind.
- d: Überalterte Antibiotikapräparate oder falsch gelagerte können bei Anwendung wegen ihrer verminderten Wirksamkeit zur Resistenzbildung führen.
- e: Ungenügende Dosierung und zu kurze Therapiedauer können für Resistenzbildung Vorschub leisten. In diesen Bereich gehören auch ungeeignete Applikationsarten, bei denen keine ausreichende Resorption zu erwarten ist.
- f: Inaktivierung der Antibiotika durch körpereigene Fermentsysteme (Azytylierung) oder Bindung an Serumeiweiß können die Wirksamkeit des Antibiotikums herabsetzen und die Resistenzgefahr erhöhen.

NAUMANN und HUBMANN (57) stellten fest, daß die Heilung fast immer als eine Resultante aus dem bakteriellen Effekt des Antibiotikums und den körpereigenen (zellulären und humoralen) Abwehrmechanismen des Patienten verstanden werden muß.

Die antibakterielle Wirkung und die ergänzende Mitwirkung der körpereigenen Abwehrkräfte sind die entscheidenden Faktoren für den Erfolg. Hier zeigt sich bereits eine Einschränkung der Wirksamkeit der Antibiotika, da praktisch alle chronischen Infektionen durch eine Insuffizienz der körpereigenen Abwehrmechanismen charakterisiert sind. Dies trifft auch für die chronischen Harnwegsinfekte zu. Die hier, für die angestrebte Heilung unerläßliche zelluläre und humorale Mitwirkung des Makroorganismus, muß durch Langzeittherapie mit möglichst bakterizid wirkenden Antibiotika, ausgeglichen werden. Zu niedrige Antibiotika-Dosierung und zu kurze Behandlungsdauer stellen hier die häufigsten Ursachen für die Mißerfolge und Rezidive dar und führen zu den bekannten Erscheinungen wie Resistenzzunahme und Hospitalismus. Aber nicht nur die Behandlung der chronischen Harnwegs-

infekte macht in den urologischen Abteilungen zunehmend größere Schwierigkeiten, sondern bereits auch die Behandlung akuter Infekte, da die beteiligten Keime häufig gegen die gebräuchlichen Antibiotika resistent sind oder es in kurzer Zeit werden. Viele Autoren bestätigten in letzter Zeit die Resistenzzunahme urologischer Keime.

GROTHUESMANN (27) wies darauf hin, daß die therapeutischen Schwierigkeiten in der Urologie auch nach Einführung der Antibiotika nicht endgültig beseitigt werden konnten. Der Optimismus der Anfangserfolge wurde durch die häufige planlose Anwendung von Antibiotika und durch oftmals unterschwellige Dosierung verursacht worden ist, gedämpft. Als Beispiel für die rasche Resistenzsteigerung erwähnt GROTHUESMANN das Streptomycin, das kurz nach seiner Einführung eine gute Empfindlichkeit gegen *E. coli* zeigte. Die Resistenzentwicklung gegenüber Streptomycin ist dann so schnell vor sich gegangen, daß es heute für die Behandlung unspezifischer, urologischer Infektionen keine Bedeutung mehr hat.

WEBER (89) beobachtete ebenfalls ein starkes Zunehmen therapieresistenter Harnwegsinfektionen durch das Bakt. *proteus* und *Pseudomonas aeruginosa* unter der Antibiotika-Therapie, sowie ein vermehrtes Auftreten von *Staphylokokkus aureus* in den Harnwegen.

RITZERFELD (70) testete 2150 Stämme, um die Resistenzlage der Erreger von Harnwegsinfekten zu ermitteln. Er kam zu dem Ergebnis, daß bei *E. coli* eine Resistenzzunahme gegen Streptomycin, Chloramphenicol und Tetracyclin festzustellen ist. Gute Wirksamkeit bei den 1000 geprüften *Coli*-Stämmen zeigten lediglich Polymycin E und Kanamycin. Bei den 295 isolierten *Proteus*-Stämmen lagen die resistenten Prozentsätze der *Proteus*-Bakterien gegen alle Mittel, mit Ausnahme des Kanamycins, zwischen 20 und 50%. Die höchsten Resistenzwerte brachten die Enterokokken und die *Pseudomonas*keime. Von den 118 getesteten *Pseudomonas*-Stämmen konnten 80% nur durch Polymyxin B und Polymycin E beeinflusst werden.

GRÖSCHEL (24) stellte an Hand von fast 3000 Testergebnissen das derzeitige "Resistenzbild" von *E. coli*, Bakt. *proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* und den Enterokokken dar. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

Bei *E. coli* ist eine deutliche Zunahme der Resistenz gegen Streptomycin, Chloramphenicol und Tetracyclin festzustellen. Die Wirksamkeit der neueren Antibiotika wie Polymyxin B, Nebacytin, Kanamycin und Polymyxin E war sehr gut. Eine Resistenzzunahme gegen die älteren Antibiotika ist auch bei den schon primär schlecht zu beeinflussenden *Proteus*- und *Pseudomonas*-

Bakterien zu verzeichnen. Besonders auffällig ist sie für Chloramphenicol. Gegen *Pseudomonas aeruginosa* zeigten Polymyxin B und Polymyxin E eine ausgezeichnete Wirksamkeit *in vitro*. Bei den Enterokokken ist gegenüber älteren Untersuchungen eine starke Zunahme der Resistenz gegen Penicillin, eine geringere auch gegen Chloramphenicol und Tetracycline zu beobachten.

MÖSSNER (52) und Mitarbeiter testeten 23.696 Stämme im Zeitraum von 1957 bis 1967 und kamen zu denselben Ergebnissen. Sie stellten ebenfalls eine latente Resistenzzunahme fest. Besonders hohe Resistenzwerte ermittelten sie für die Tetracycline und eine etwas geringere für Chloramphenicol.

3. Hospitalismus in der Urologie

Der Begriff Hospitalismus - Infektionen, die von den Patienten während des Krankenhausaufenthaltes erworben werden - ist so alt wie die Einrichtung der Krankenhäuser. Während früher Noma, Kindbettfieber, Tetanus usw. gefürchtet waren, weist der "moderne Hospitalismus" im Zeitalter der Chemotherapie als besonders zusätzliches Charakteristikum die Zunahme von Infektionen auf, die durch Staphylokokken und gramnegative Darmbakterien hervorgerufen werden, die gegen einzelne oder mehrere Antibiotika resistent sind.

Man kann den Begriff "moderner Hospitalismus" folgendermaßen definieren: Es handelt sich um Infektionskrankheiten, die während eines Krankenhausaufenthaltes erworben und durch Bakterien verursacht werden, die gegenüber den meisten Antibiotika resistent sind (87).

Der Hospitalismus im ursprünglichen Sinne schien mit der Einführung der Anti- und Asepsis gebannt. Die seltenen Hospitalinfektionen, die immer noch gelegentlich auftraten, konnten mit der Entdeckung der Antibiotika und deren therapeutischer Anwendung vorübergehend beseitigt werden. Der Hospitalismus schien besiegt zu sein. Aber die zunehmende Antibiotika-Resistenz bestimmter Erreger, deren Entstehung im vorhergehenden Kapitel beschrieben worden ist, und die Verbreitung dieser resistenten Keime in den Krankenhäusern, führte zu der Erscheinung des "modernen Hospitalismus".

WALTER und HEILMEYER (87) geben neben der Antibiotikaresistenz bestimmter Erreger noch folgende zusätzliche Ursachen für die Entstehung des Hospitalismus an:

- a: Die allgemeine verlängerte Lebenserwartung bedingt eine Auslese von abwegeschwächten und anfälligen Patienten im Krankenhaus (Altersverschiebung der Patienten).
- b: Die Vernachlässigung bewährter Grundsätze der Asepsis und Antisepsis durch zeitweise Überbewertung der therapeutischen und prophylaktischen Chemotherapie.
- c: Die Resistenzminderung durch moderne Therapie mit Kortikosteroiden, Strahlentherapie, Zytostatika usw. (Erhöhte Infektionsdisposition des Patientengutes als paradoxe Nebenerscheinung des medizinischen Fortschrittes.)

Die vergangenen Jahre haben bewiesen, daß die Hoffnung auf eine totale Beherrschung bakterieller Infektionen durch Antibiotika trügerisch war. Die Hospitalinfektionen wurden infolge der Antibiotikaresistenz der Erreger erneut zu einer großen Gefahr. Die Anwendung immer neuerer antibiotischer Mittel brachte keine Lösung des Problems, sondern nur eine Verschiebung und vermochte den Kreislauf "Neues Präparat - neue Resistenzbildung" nicht zu durchbrechen.

Es gilt deshalb primär - und das vor allem in der Urologie - die "Non-infektion" zu erreichen.

Der bakterielle Hospitalismus stellt der Klinik in erster Linie hygienisch-prophylaktische Aufgaben. Wenn es gelingen würde, diese zufriedenstellend zu lösen, dann könnte die Antibiotika-Resistenz zu einer sekundären Frage werden (56).

Der infektiöse Hospitalismus beschränkt sich keineswegs auf sekundäre Wundinfektionen in der Chirurgie. In den Kinderkliniken tritt er im Krankheitsbild der Säuglings-Dyspepsien auf, die durch enteropathogene Coli-Bakterien hervorgerufen werden (44). In der Urologie haben sich besonders die Stämme des Bakt. proteus und einige Stämme des Pseudomonas aeruginosa zu Hospitalkeimen entwickelt, die fast gegen alle Antibiotika resistent sind.

Die Übertragung der Keime in den urologischen Abteilungen entstehen meist durch die ungenügenden aseptischen Arbeitsmethoden. Wichtige Infektionsquellen stellen infizierte Urine, bakterienverschmutzte Katheter und keimbeladene Spülflüssigkeiten dar. Weitere Infektionsquellen sind Bettdecken, Matratzen und das Pflegepersonal, das durch Hände, durch Tröpfcheninfektionen über den Nasenrachenraum und Kleidung Keime übertragen kann.

KIKUTH (42) hat darauf hingewiesen, daß das Problem des modernen Hospitalismus nur durch eine "Renaissance" der allgemeinen Krankenhaus-hygiene zu lösen ist. Für die urologischen Stationen würde das bedeuten:

- a: Schon bei der Einrichtung urologischer Stationen sollte die Einhaltung der Hygiene durch Erstellung kleiner Pflegeeinheiten erleichtert werden.
- b: Nicht nur Katheter, sondern alle der Urinableitung dienenden Schläuche und die Urinflaschen sollen sterilisiert werden. Am besten wären Einmal-Geräte.
- c: Ärzte und Pfleger sollten mit Einmal-Handschuhen arbeiten.
- d: Desinfektion der Matratzen und sonstiger Bettutensilien nach jedem Patientenwechsel.
- e: Staubprophylaxe in überbelegten Krankeräumen durch mehrfaches feuchtes Aufwischen und Grob-Desinfektionsmittel.

Neben Desinfektion und Sterilisation spielt auch die Einschränkung und die gezielte Anwendung der Antibiotika bei der Bekämpfung des Hospitalismus eine große Rolle. Deshalb sei hier nochmals betont, daß grundsätzlich vor jeder Antibiotika-Anwendung ein Erregernachweis und eine Resistenzbestimmung durchgeführt werden soll. Es soll weder prophylaktisch vor und bei chirurgischen Eingriffen routinemäßig ein Antibiotikum gegeben, noch eine Bagatell-Infektion damit behandelt werden.

4. Resistenzprobleme bei urologischen Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa

Neben den Proteus-Bakterien zählen heute auch Pseudomonas aeruginosa zu den "Problemkeimen" in der Urologie. Da in den letzten Jahren ein vermehrtes Auftreten des Pseudomonas aeruginosa im klinischen Untersuchungsmaterial beobachtet wurde (22, 64), soll dieser Keim näher untersucht werden.

Pseudomonas aeruginosa - in der älteren Literatur als das Bakterium pyocyaneum bezeichnet - wurde 1882 von GESSARD als bewegliches, gramnegatives Stäbchen im blaugrün verfärbten Eiter gefunden. Charakteristisch für ihn ist die blaugüne Farbstoffbildung (Pyocyanin) und die

damit verbundene blaugrüne Verfärbung von eiternden Wunden und Verbänden. Die pathogene Wirkung beruht zum Teil auf einem sezernierten Toxin. Sehr häufig vegetiert das Bakterium im Darm von Tieren und wird mit dem Kot ausgeschieden. Bei gesunden Menschen findet man den Keim auf der Haut, im Magen-Darm-Kanal und im Mund- und Nasenrachenraum (64).

Nach JAWETZ (36) ist der *Pseudomonas aeruginosa* kein "wahrer" pathogener Keim, sondern eher ein "Opportunist", d. h., er wird nur pathogen, wenn die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus fehlen, wie z. B. bei Kleinkindern und bei durch Krankheit geschwächten Erwachsenen.

Bei älteren Autoren fand der *Pseudomonas aeruginosa* hinsichtlich seiner Pathogenität beim Menschen kaum Beachtung und auch in der vorantibiotischen Ära wurde er in dieser Hinsicht in der Literatur nicht häufig erwähnt (95). Meist wurde der *Pseudomonas aeruginosa* als zufällig sekundär in die Wunde hineingelanges, aber nicht pathogenes Bakterium angesehen (68). Der eigentliche Grund, warum sich heute die Aufmerksamkeit auf diesen Krankheitserreger richtet, ist darin zu suchen, daß der *Pseudomonas* gegen die meisten der uns heute zur Verfügung stehenden Antibiotika resistent ist. Das heute häufige Auftreten des *Pseudomonas aeruginosa* ist damit ganz klar auf die zunehmende prophylaktische Anwendung der Antibiotika zurückzuführen, die keine Wirkung auf diesen Keim haben (22, 64, 97). Mit der Antibiotika-Anwendung wird nämlich neben den pathogenen Keimen häufig auch die physiologische, saprophytäre Flora zerstört und damit auch die natürlichen Antagonisten des *Pseudomonas*, die grampositiven Kokken, eliminiert. Dadurch finden die resistenten *Pseudomonas*-Keime in dem unter der Therapie entstehenden bakteriellen Vakuum eine gute Möglichkeit der Ausbreitung und Vermehrung und gewinnen mehr und mehr an pathogener Bedeutung.

YOW (100) bestätigt dies. Er schreibt, daß durch die prophylaktische Antibiotika-Anwendung relativ apathogene Keime (*Pseudomonas*) durch das Verschwinden der übrigen pyogenen Erreger sich stark vermehren und selbst infektiöse Prozesse verursachen bzw. unterhalten.

POTEL (68) veröffentlichte 1955 in einer Arbeit, daß im Einsendematerial der Kliniken die *Pseudomonas*-Bakterien immer häufiger vorkommen.

Über eine starke Zunahme von Erkrankungen durch *Pseudomonas aeruginosa* berichtete auch WÜSTENBERG (99). 699 Befunden mit *Pseudomonas* im Jahre 1954 standen 1488 Befunde im Jahre 1962 gegenüber.

Die starke Ausbreitung des *Pseudomonas aeruginosa* manifestiert sich in drei Krankheitsbildern, nämlich den Infektionen der ableitenden Harnwege, der *Pseudomonas*-Meningitis und der Sepsis *pyocyanea* (22).

Auf die Zunahme des *Pseudomonas* in der Urologie soll an dieser Stelle noch genauer eingegangen werden.

In einer Untersuchung über das Vorkommen der *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien schrieb OTTO (62), daß das häufigste Auftreten dieser Keime bei Infektionen der Harnwege beobachtet wurde. Die Isolierung dieser Keime aus Urinproben während der Jahre 1958 und 1960 nimmt fast ein Viertel, in den Jahren 1959, 1961 und 1962 ein Drittel der gesamten *Pseudomonas aeruginosa* Bakterien-Vorkommen ein. Von den 274 zur Untersuchung eingesandten Urinproben, in denen der Keim nachgewiesen werden konnte, war bei 192 Proben eine exakte Diagnose angegeben. Verschiedene Diagnosen, die für die Entzündung der ableitenden Harnwege sprachen, standen im Vordergrund. Die Pyelonephritis, die Zystitis und die sogenannte "Harninfektion". Weniger häufig wurden die Keime bei Hydronephrosen und bei Harnsperrern, bei Nierentuberkulose, sowie bei Nephrolithiasis isoliert. Auffällig war, daß *Pseudomonas*-Infektionen bei Zystitiden und Pyelonephritiden bei Frauen zwischen 20 und 40 Jahren, bei Männern meist nach dem 50. Lebensjahr auftraten.

Eine Ursache der starken Zunahme der *Pseudomonas*-Keime ist, wie schon vorher erwähnt, die hohe Resistenz des Keimes gegen die Antibiotika (22, 35).

In den Jahren 1950 bis 1954 zeigte *Pseudomonas aeruginosa* gegen die Antibiotika Streptomycin, Tetracyclin und Chloramphenicol oft Empfindlichkeit (35, 90). Heute ist die Chloramphenicol-Behandlung bei einer *Pseudomonas*-Infektion nicht mehr angezeigt. Eine Aufstellung von verschiedenen Autoren (24, 45) zeigt deutlich die starke Resistenzsteigerung des Erregers gegen Chloramphenicol. Eine Anfangsresistenz von 50% steigerte sich innerhalb von 5 Jahren bis zu 98%.

Gegen Tetracykline zeigte sich der Keim zu 95% resistent (62).

Penicillin zu geben, hat sich bei *Pseudomonas*infektionen als zwecklos erwiesen, denn die Penicilline brachten selbst bei hoher Dosierung keinen Erfolg (41, 50).

Das Streptomycin und die Sulfonamide nehmen eine Mittelstellung ein, d.h. von 100 *Pseudomonas*-Stämmen werden ungefähr die Hälfte der Stämme in ihrem Wachstum eingeschränkt (62).

In der letzten Zeit sind neue Antibiotika entwickelt worden, die eine gute Wirksamkeit gegen die Stämme des *Pseudomonas aeruginosa* zeigen. Dazu gehört das *Gentamycin* (Refobacin[®]), ein Oligosaccharid-Antibiotikum, das einen bakteriziden Wirkungsmodus hat und sowohl gegen grampositive und -negative Keime und besonders gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksam ist. Außerdem gehört in diese Reihe das *Carbecillin* (Anabactyl[®]), ein neues halbsynthetisches Penicillin, das ebenfalls eine bakterizide Wirkungsweise hat und gegen grampositive und gramnegative Keime aktiv ist. In höheren Konzentrationen soll das *Carbecillin* eine therapeutisch interessante Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa* besitzen (58).

Man kann heute noch nicht sicher sagen, welchen Rang und welche Bedeutung diese Antibiotika eines Tages einnehmen werden.

Eine hervorragende Wirksamkeit gegen *Pseudomonas*-Stämme wird von zahlreichen Autoren (9, 36, 51, 95) dem Polymyxin B und dem Polymyxin E zugeschrieben. Resistente Stämme gegen Polymyxin B sind in den letzten Jahren fast nicht mehr beobachtet worden (12, 62).

5. Polymyxin bei urologischen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*

Bisher hatte man Polymyxin B bis auf wenige Ausnahmen nur oral, lokal, intramuskulär und in seltenen Fällen intrathekal angewendet.

Die intravenöse Applikation von Polymyxin B, in Kombination mit anderen Antibiotika, stellt daher ein "Novum" dar.

Vor dem intravenösen Einsatz haben einige Autoren (32, 87) wegen der nephro- und neurotoxischen Nebenwirkungen gewarnt. Sicher stellten die von den Amerikanern anfangs in der Literatur veröffentlichten schlechten Erfahrungen und Nebenwirkungen, die sie in ihren ersten Versuchen mit den toxischen Polymyxinen A und D erzielten, ein Abschreckungsmittel dar. Die ersten guten Erfolge, die GANDON (23), GROTHUESMANN (26), JAWETZ (37) und WAISBRENN (88) in letzter Zeit über die i. v. - Anwendung von Polymyxin B veröffentlichten, haben uns veranlaßt, diese Anwendungstechnik auch zu erproben. Ein weiterer Grund dafür war natürlich auch die in den Kapiteln A/2 und A/3 bereits ausführlich beschriebene Zunahme der Resistenz und die Ausbreitung des Hospitalismus, die die Erprobung neuer Anwendungstechniken dringlich machten, um weiterhin therapeutisch erfolgreich zu sein. Nicht zuletzt veranlaßte uns auch das im Kapitel A/4 beschriebene vermehrte

te Auftreten des *Pseudomonas aeruginosa* und seine zunehmende Pathogenität, die Untersuchungen durchzuführen.

Bevor ich die einzelnen Versuche beschreibe, soll anhand der vorhandenen Literatur näher auf die Polymyxine eingegangen werden.

B. POLYMYXINE IN DER LITERATUR

1. Geschichte der Polymyxine

Zwei amerikanische und eine englische Forschergruppe entdeckten unabhängig voneinander im Jahre 1947 das Polymyxin, das aus dem *Bacillus polymyxa*, einem sporentragenden Erdbacillus, gewonnen wurde (37). BENEDICT und LANGLYKKE (8) aus Amerika, berichteten im Juli 1947 von der antibiotischen Wirksamkeit dieser Substanz in vitro, ihrer Wasserlöslichkeit und ihrer leichten Trennung aus den Zellen des *Bacillus polymyxa*. Um die gleiche Zeit beschrieben STANSLEY, SHEPPERD und WHITE (81), ebenfalls aus Amerika, eine Substanz, die sie Polymyxin nannten. Sie erwähnten bereits eine Methode zur Produktion des Polymyxins, sowie dessen physikalische und chemische Eigenschaften. Im August 1947, einen Monat später, veröffentlichten in England AINSWORTH, BROWN und BROWNLEE (1) Studien über eine antibiotische Substanz, die sie aus dem *Bacillus aerosporus* gewonnen hatten und die sie deshalb "Aerosporin" nannten. Vergleichende Untersuchungen haben bald darauf ergeben, daß *Bacillus aerosporus* identisch mit *Bacillus polymyxa* ist und daß die drei Forschergruppen nur mit verschiedenen Stämmen des *Bacillus polymyxa* experimentiert hatten (54). Um Klarheit zu schaffen, wurde im Mai 1948 in New York eine Konferenz abgehalten, auf der beschlossen wurde, daß die verschiedenen Polypeptide, die von dem *Bacillus polymyxa* gewonnen worden sind, Polymyxin A, B, C, D und E genannt werden. Die Substanz, die STANSLEY (81) in Amerika beschrieben hat, wurde Polymyxin B, die Substanz von AINSWORTH (1) in England, nach dem ursprünglichen britischen Namen "Aerosporin", Polymyxin A, genannt (37). Im Jahre 1946 bereits wurde in Japan von KOYAMA (43) eine antibakterielle Substanz aus der Kultur des in der Erde vorkommenden *Aerobacillus colistinus* isoliert. Eine Veröffentlichung erfolgte erst vier Jahre später unter dem "generic name" Colistin.

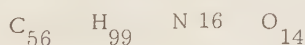
Nach einem Bericht von WILKINSON (92) und Mitarbeiter haben physikalische und chemische Untersuchungen ergeben, daß Colistin zu den Polymyxinen gehört und identisch mit Polymyxin E sein muß. Polymyxin M wurde in Rußland gefunden (93, 87). Wieder stellte WILKINSON (94) fest, daß Polymyxin M auf Grund der gleichen physikalischen und chemischen Eigenschaften mit Polymyxin A identisch sein muß.

Damit ist die geschichtliche Entdeckung der 5 Polymyxine A, B, C, D und E, die man bis heute kennt, kurz aufgezeigt. In der Therapie werden heute nur noch Polymyxin B und Polymyxin E (Colistin) eingesetzt, da die anderen Polymyxine starke Nebenwirkungen zeigten. So berichtete z.B. SWIFT (82), daß bei 9 von 10 Patienten bei Polymyxin A-Gabe Albuminurie auftrat. Polymyxin D, das anfangs in Amerika als Wundermittel bei Infektionen mit gramnegativen Keimen angesehen wurde, verlor bald an Bedeutung, nachdem es bei vielen Erkrankungen nur geringe klinische Erfolge zeigte. Durch die bei den Anfangsversuchen aufgetretenen Nebenwirkungen kam es soweit, daß in Amerika für einige Zeit jegliche klinische Erforschung der Polymyxine eingestellt wurde. BROWNLEE und Mitarbeiter veröffentlichten 1948 (12) und 1952 (11), daß die Polymyxine A, C und D nicht mehr angewendet würden, da sie Schäden am Tubulusapparat der Niere verursachen.

Erst der Nachweis, daß das toxische Polymyxin D, die Aminosäure (Serin) enthält (93) und die Tatsache, daß Polymyxin B und E diese Aminosäure nicht enthalten, ließ die Untersuchung von Polymyxin B und E wieder aufnehmen und deren klinische Erprobung vorantreiben. Erst 1954 überzeugte man sich in Amerika, daß nach Laboruntersuchungen und klinischen Prüfungen die Polymyxine B und E am wenigsten toxisch und am besten für die Therapie geeignet waren. Polymyxin B ist das Polymyxin, das in den USA fast ausschließlich verwendet wird, während Großbritannien sich mehr für das Polymyxin E entschieden hat (37). Da heute nur noch Polymyxin B und E verwendet werden, beziehen sich die weiteren Ausführungen besonders auf diese beiden Substanzen, wobei Polymyxin B im Vordergrund steht und Polymyxin E (Colistin) zu Vergleichen herangezogen wird.

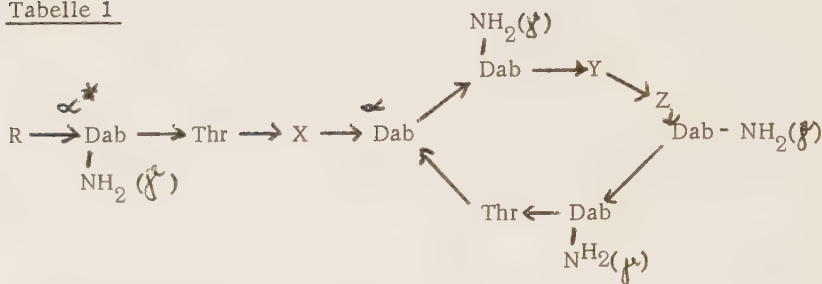
2. Chemie

Alle Polymyxine sind basische, zyklische Polypeptide mit annähernd gleichem Molekulargewicht von ca. 1250. Polymyxin B hat ein Molekulargewicht von 1150 ± 50 und folgende Summenformel (37):



Die allgemeine Strukturformel, die allen Polymyxinen zugrunde liegt, hat WILKINSON (93) 1966 folgendermaßen dargestellt:

Tabelle 1



Zeichenerklärung:

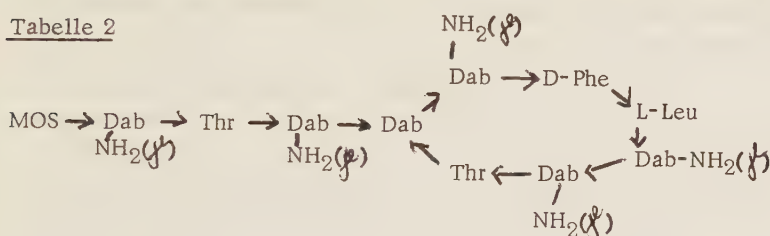
Thr	=	L - Threonin (Aminosäure)
Dab	=	L - α - γ - Diaminobuttersäure
R	=	6 - Methylotansäure (MOS) oder Isootansäure (IOS)
X, Y, Z	=	verschiedene Aminosäuren

Bei dieser allen Polymyxinen gemeinsamen Strukturformel sind drei Aminosäuren über die α -Aminogruppen der L - α - γ - Diaminobuttersäuren zu einem zyklischen Heptapeptid zusammengefügt. Die letzte α -Aminogruppe der Kette ist mit einer der zwei aliphatischen Fettsäuren (R = 6 - Methylotansäure oder Isootansäure) verbunden.

Die genauen chemischen Bausteine des Polymyxin B sind die L - α - γ - Diaminobuttersäure, L - Leucin, L - Threonin, D - Phenylalanin und 6 - Methylotansäure (87).

Daraus ergibt sich für Polymyxin B folgende Strukturformel (93):

Tabelle 2



Zeichenerklärung:

MOS	=	6 - Methyloktansäure
D-Phe	=	D - Phenylalanin (Aminosäure)
L-Leu	=	L - Leucin (Aminosäure)
Dab	=	L - α - γ - Diaminobuttersäure
Thr	=	L - Threonin (Aminosäure)

HAUSMANN und CRAIG (29) wiesen später nach, daß Polymyxin B aus zwei zusammengesetzten Komponenten besteht, nämlich dem Polymyxin B₁ und dem Polymyxin B₂. Diese beiden zyklischen Polypeptide (Polymyxin B₁ und B₂) weisen in ihrer Struktur nur eine unterschiedliche, aliphatische Fettsäure auf, wobei das Polymyxin B₁, die 6 - Methyloktansäure (MOS) und das Polymyxin B₂ die Insooktansäure (IOS) enthält.

Die in Tabelle 2 dargestellte Formel ist also strenggenommen die Formel von Polymyxin B₁. Bei Polymyxin B₂ müßte statt der MOS die IOS stehen.

Colistin unterscheidet sich in der Struktur vom Polymyxin B lediglich dadurch, daß anstelle der D - Phenylalanin die D - Leucin steht. Der ganze Unterschied besteht also in einer einzigen verschiedenen Aminosäure (87, 93, 98).

Schon 1957 gelang es BISERTE und DAUTREVAUX (10) nach partieller Hydrolyse und Auftrennung der Bruchstücke die Aminosäurefrequenz im Poly-

myxinmolekül aufzudecken. Von den von BISERTE und DAUTREVAUX vorgeschlagenen Strukturformeln entspricht die eine derjenigen, die WILKINSON (93) 1966 veröffentlichte.

Chemisch-physikalische Eigenschaften

Im Handel ist Polymyxin B als Polymyxin B-Sulfat (Salzform). In dieser Form ist es leicht wasserlöslich. Die wässrige Lösung hat einen p^H -Wert von 5,0 - 7,5. Bei p^H 2 - 7, besonders bei p^H 3 - 5 ist Polymyxin B sehr thermostabil, während es in stark sauerem und alkalischem Milieu rasch inaktiviert wird. Bei + 4° C bleibt Polymyxin B in gelöster Form ungefähr 14 Tage stabil. Das methansulfonsaure Natriumsalz des Polymyxin B ist noch in klinischer Prüfung (87). Von ähnlich guten Ergebnissen, wie sie vom Colistimethat (= methansulfonsaures Natriumsalz des Colistin) bereits bekannt sind, wird auch bereits von dem Thiosporin® (= Handelsname des methansulfonsauren Natriumsalzes von Polymyxin B) berichtet (14, 61, 82).

3. Pharmakologie

a Wirkungsmechanismus, Wirkungsspektrum und Wirkungsstärke:

Die Polymyxine wirken bakteriostatisch - bei ungefähr 50% der Stämme bei gleicher Konzentration, bei 30% der Stämme bei Verdoppelung, bei dem Rest der Stämme bei 3 bis 5-facher Erhöhung der Konzentration bakterizid (48, 98).

Genauere Untersuchungen der antibiotischen Wirksamkeit ergaben, daß eine elektrostatische Bindung der Polymyxinmoleküle an die positiv geladenen Phospholipide der Bakterien-Zellmembranen stattfindet (60). Dadurch wird die Permeabilität der Bakterienzellwand gestört und die Oberflächenaktivität der osmotisch aktiven Bakterien-Zellmembran so beeinflusst, daß die Bakterienzelle nicht mehr die Fähigkeit hat, niedermolekulare Substanzen in ihrem Protoplasma anzuhäufen. Alle löslichen Bestandteile gehen durch freie Diffusion durch die Bakterien-Zellmembran hindurch in das umgebende Medium über (31, 60, 79, 87).

JAWETZ (37) spricht von einer osmotischen Sprengung der Bakterienzelle.

So erklärt sich, daß z.B. Polymyxin B und E nicht nur in der Proliferationsphase, sondern auch im Ruhestadium der Bakterien wirken (60, 65).

Die Wirkungsspektren von Polymyxin B und Polymyxin E stimmen weitgehend überein und umfassen vor allem gramnegative Keime wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, Klebsiellen, *Aerobacter aerogenes*, Salmonellen, Shigellen und *Hämophilus*-Arten (31, 34, 37, 87). Völlig resistent (Primärresistenz) sind meistens die *Proteus*-Bakterien und weitgehend resistent sind alle grampositiven Kokken (Streptokokken, Enterokokken, Penumokokken) und Bakterien, Neisserien, Mykobakterien, Corynebakterien, Sporenbazillen und Pilze (34, 87). Bei sehr hohen Konzentrationen (20 - 250 μ /ml) zeigte das Polymyxin B in vitro eine fungostatische Wirkung (37). RUSSEL (72) berichtete von der Wirksamkeit der Polymyxine in Kombination mit Sulfonamiden gegen einige *Proteus*-Stämme, die nur gegen Chloramphenicol und Kanamycin (nicht gegen Streptomycin und Sulfonamide) empfindlich waren. Bei in vitro Untersuchungen zeigten sich diese *Proteus*-Stämme auch empfindlich gegen die Kombination Sulfonamid/Polymyxin B und Sulfonamid/Polymyxin E. In der Regel ist also eine gewisse Empfindlichkeit gegen die *Proteus*-Stämme und die grampositiven Keime nur durch Kombinationsbehandlung der Polymyxine mit anderen Antibiotika zu erreichen (59, 86). So stellte auch GROTHUESMANN (26) eine verstärkte Empfindlichkeit von Polymyxin B in Kombination mit Oxytetracyclin gegen Keime der *Proteus*-Stämme fest.

Dämonen der Polymyxine bleiben jedoch die Infektionen, die durch gramnegative Keime hervorgerufen werden und hier steht an erster Stelle die ausgezeichnete Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*, dessen Stämme fast alle bei einer Konzentration von 8 μ /ml und weniger gehemmt werden (37, 65). Viele Kliniker schreiben, daß Polymyxin B das "Mittel der Wahl" bei den *Pseudomonas*-Infektionen darstellt (9, 36, 51, 85).

Über die Wirkungsintensität von Polymyxin B im Vergleich mit Polymyxin E sind sich die Autoren nicht ganz einig. Diese Tatsache sollte man aber nicht überbewerten, da durch die vielen in-vitro-Testmethoden, die zum Teil mit verschiedenen Konzentrationen durchgeführt werden, keine völlig übereinstimmenden Ergebnisse erzielt werden können. So veröffentlichte HIRSCH (31) im Jahre 1960, daß Polymyxin B dem Polymyxin E in der Wirksamkeit gegen *E. coli* überlegen ist. Bei Vergleichstestungen von 232 gramnegativen Keimen zeigten sich 30% der Keime gleich empfindlich; bei 55% der Keime erwies sich Polymyxin B, bei 15% Polymyxin E geringgradig wirksamer.

NORD und Mitarbeiter (61) behaupteten, daß bei Vergleichsuntersuchungen mit jeweils äquimolaren Mengen Polymyxin E nur etwa halb so bakteriostatisch und bakterizid gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirkte wie Polymyxin B. SCHWARZ und Mitarbeiter (77) veröffentlichten im Gegensatz dazu, daß Polymyxin E eine etwas bessere Wirksamkeit gegen *E. coli* und *Klebsiella pneumoniae* haben soll als Polymyxin B.

In letzter Zeit spricht man von einer etwa gleichguten Wirksamkeit der beiden Polymyxine (19). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, daß das sulfonsaure Natrium-Salz des Polymyxin E (= Colistimethat) in vivo nur 1/3 so wirksam ist, wie das Polymyxin E- oder Polymyxin B-Sulfat (19, 77). Die 1/3-Wirksamkeit des Colistimethat wird darauf zurückgeführt, daß im Serum nach der i. m. -Gabe nur 1/3 so hohe Serum-Konzentrationen entstehen wie nach der i. m. -Gabe von Polymyxin E- und B-Sulfat.

PETERSDORF und Mitarbeiter (65) sehen deshalb die Gefahr der Unterdosierung bei Colistimethat, da bei in-vitro-Testungen gewöhnlich Colistin verwendet wird, während in der Therapie dann parenteral das geringer wirksame Colistimethat verabreicht wird, da es weniger Schmerzen bei der Injektion verursacht (16). Die geringeren Schmerzen an der Einstichstelle werden auf die Depotwirkung des Methansulfon-Komplexes zurückgeführt (16). Das aktive Molekül wird hier nur sehr langsam freigesetzt, wodurch die lokale und ausstrahlende Schmerzempfindung herabgesetzt wird.

In vitro ist eine Resistenzzunahme bei Polymyxin B nur sehr schwer zu erreichen (12). In vivo spielt die Resistenzsteigerung gegenüber Polymyxin B während der Therapie fast überhaupt keine Rolle (21, 25, 53, 74, 76) und ist bisher in der Klinik nur in Einzelfällen beobachtet worden (48). Ähnlich günstige Resistenzverhältnisse liegen beim Polymyxin E vor. Zwischen Polymyxin B und E besteht eine komplette Kreuzresistenz.

Diskrepanzen zwischen der in-vitro-Testung und der in-vivo-Wirksamkeit bei Polymyxin B wurde ferner von SPRANGER und MEBOLD (79) beobachtet.

SPRANGER und MEBOLD (79) veröffentlichten 1961 eine Arbeit, in der sie feststellten, daß zwischen Polymyxin B und den ungesättigten Fettsäuren eine "Substrat-Konkurrenz" eintreten könnte, derart, daß die Fettsäuren die Angriffsstellen des Polymyxins an den Bakterienwänden besetzen und die Bakterien so dem antibiotischen Zugriff entziehen. Damit könnte man die unregelmäßige Wirksamkeit der Polymyxine bei milchernährten Säuglingen erklären, da die Milch ungesättigte Fettsäuren (Öl- und Linol-

säure)enthält. Die bessere Wirksamkeit des Antibiotikums nach einer Teepause bei diesen Säuglingen erhärtet die Richtigkeit dieser Hypothese.

WALTER und HEILMEYER (87) berichten, daß zweiwertige Kationen (wie z. B. Mangan, Kalzium, Eisen) Polymyxin B durch Hemmung der Fixierung an die Zytoplasmamembran der Bakterienzellen inaktivieren können.

Wegen des begrenzten Wirkungsspektrums der Polymyxine wurde versucht, diese mit weiteren Medikamenten zu kombinieren. In diesen Fällen kam es bis auf Ausnahmen zu keiner synergistischen oder antagonistischen Wirkung, sondern jede Substanz wirkte substanzspezifisch.

Eine Ausnahme bildete die Kombination von Polymyxin B mit Antibiotika wie z. B. Streptomycin, Tetracyclin und Chloramphenicol (38). Hier zeigte sich eine synergistische Wirkung. Günstige Berichte liegen vor über die Kombination von Oxytetracyclin und Polymyxin B. Durch den synergistischen Effekt dieser Kombination konnte die Polymyxin B-Dosis reduziert werden, ohne daß der therapeutische Polymyxin B-Erfolg verringert wurde. Durch die Dosisreduzierung konnten die vereinzelt vorübergehend aufgetretenen Nebenwirkungen des Polymyxin B stark verringert und die Therapie verlängert werden. Ein weiterer Vorteil der Kombination stellt das verbreiterte Wirkungsspektrum dar. Dadurch konnte die Gefahr eines Keimwechsels in den meisten Fällen vermieden werden (13, 22, 26, 59, 86). Allein wäre die verringerte Polymyxin B-Dosis, die in der Kombinationsbehandlung verwendet wurde, für eine Therapie zu gering gewesen (13, 38). Wir verwendeten für unsere Untersuchungen ebenfalls eine Kombination von Polymyxin B mit Oxytetracyclin (Terravenös).

Die in-vitro-Empfindlichkeit von Polymyxin B kann nach der Reihenverdünnungsmethode oder dem Diffusionstest ermittelt werden.

Während im ersten Fall (Reihenverdünnungsmethode) Polymyxin B mit den Mikroorganismen direkt in Kontakt kommt und damit genaue Ergebnisse erwartet werden können, ist im zweiten Fall beim Diffusionstest (Papierblättchenmethode) eine Diffusion des Polymyxin erforderlich, welche bei Polymyxin B wegen seines Molekulargewichtes und seiner chemischen und physikalischen Eigenschaften insbesondere in den Agar nicht gut ist. Die Hemmzone um das Papierblättchen kann deshalb sehr klein sein, obwohl der Teststamm im Reihenverdünnungstest gut empfindlich gegen Polymyxin B war. Wenn hohe Polymyxin B-Konzentrationen beim Diffusionstest verwendet werden, entstehen Hemmhöfe von 2-3 mm (37). Die Größe des Hemmhofes sagt beim Diffusionstest nichts über die Stärke der Wirksamkeit von Polymyxin B

aus, sondern man kann daraus nur ablesen, ob Polymyxin B wirksam ist oder nicht.

Die Standardisierung von Polymyxin B wird nach Einheiten und zum Teil nach Gewichtsbasis durchgeführt. Dabei entsprechen 1 μ g Polymyxin B-Base gleich einer Einheit (1 E) und 1 mg Polymyxin B-Base gleich 10000 Einheiten (10000 E).

Bei Polymyxin E entsprechen 1 mg Polymyxin E-Base gleich 30000 Einheiten (30000 E) und 0,033 μ g Polymyxin E-Base gleich einer Einheit (1 E).

b. Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse:

Polymyxin B und E werden nach oraler Gabe nicht oder nur sehr minimal resorbiert (98). Weder Blut- noch Urinspiegel konnten KAGAN und Mitarbeiter (39) bei Kindern nach einer oralen Gabe von 20 mg/kg feststellen. Lediglich bei Säuglingen konnte man nach hochdosierten oralen Gaben eine geringgradige Resorption registrieren (16).

Von anderen mukösen Membranen, den Bronchien, der Konjunktiva usw. werden die Polymyxine ebenfalls nur sehr gering resorbiert. Bei Aerosoltherapie können niedrige Serumwerte beobachtet werden (39), während bei lokaler Applikation, z.B. bei ausgedehnten Verbrennungen nur eine ganz minimale Resorption stattfindet (87).

Nach intramuskulärer Injektion werden die Polymyxine rasch resorbiert. PULASKI und ROSENBERG (69) fanden bei Erwachsenen nach einer Dosis von 2 bis 4 mg Polymyxin B/kg/die Serumspiegel von 1 - 8 μ g/ml, wobei nach zwei bis vier Stunden die Spiegelwerte ihre Spitzenwerte erreicht haben. KAPLAN und Mitarbeiter (40) stellten bei Kindern nach einer i. m. Injektion von 4,8 mg Polymyxin B/kg/die Serum-Spiegel von 3 - 7 μ g/ml fest. Zahlreiche Stämme der gramnegativen Mikroorganismen werden in vitro bereits bei einer Konzentration von 0,05 - 2 μ g/ml gehemmt und abgetötet.

JAWETZ (37) beobachtete Serum-Spiegel bis 15 μ g/ml bei Patienten mit einer auffallenden Stickstoffretention, die täglich 100-150 mg Polymyxin B i. m. eine Woche lang bekamen. Die Kumulation der Serumkonzentrationen wurde auch von vielen anderen Autoren festgestellt, besonders bei allen Störungen der Nierenfunktion. Als Folge dieser Kumulation konnten bei normaler Dosierung toxische Serumspiegel erreicht werden, die sich in neuro- und nephrotoxischen Störungen äußerten (96).

Die Polymyxine haben ein geringes Diffusionsvermögen in den Liquor cerebrospinalis bei gesunden Meningen. Um therapeutische Konzentrationen im Liquor zu erreichen, muß das Polymyxin B direkt in den Liquor-Raum appliziert werden (36).

Bei Gelenkserkrankungen muß das Polymyxin B ebenfalls wegen seiner geringen Diffusion intraartikulär gespritzt werden. Inter- oder periartikuläre Injektionen bringen keinen Erfolg.

Bei Lungenempyem muß Polymyxin B intrapleural verabreicht werden.

Nach der parenteralen Anwendung wird das Polymyxin B bis zu 60% im Laufe von drei bis vier Tagen im Urin ausgeschieden, wobei Urinspiegel von 10 bis 16 μ /ml gefunden wurden. PULASKI und ROSENBERG (69) fanden Urinspiegel von 6 bis 120 μ /ml bei einer Dosis von 70 mg Polymyxin B, die achtmal alle 6 Stunden intramuskulär gegeben wurde. KAGAN und Mitarbeiter (39) stellten Urinspiegel von 0,2 bis 50 μ /ml bei Kindern nach einer einzigen Gabe von 0,8 mg Polymyxin B/kg/die fest. Vom Colistimethat wird 40% der aktiven Substanz innerhalb von 8-9 Stunden im Urin ausgeschieden, wobei Urinspiegel von 10 bis 60 μ /ml erreicht werden.

Polymyxin B wird nach intramuskulärer Gabe nicht oder nur sehr gering mit der Galle ausgeschieden. BEEUWKES und Mitarbeiter (7) sprechen von einer ungenügenden oder fehlenden Penetration des Polymyxin B in die Gallengänge und -blase. Über die Ausscheidung von Polymyxin E mit der Galle liegen bis jetzt keine Untersuchungen und Ergebnisse vor.

Nach oraler Applikation von Polymyxin E findet man nur sehr wenig aktive Substanz in den Faeces, etwa 1 bis 10% der verabreichten Dosis. Bei Polymyxin B liegen noch keine Ergebnisse über die Ausscheidungsmengen beim Menschen in den Faeces vor (87).

c. Toxizität:

JAWETZ (37) stellte im Tierversuch mit Mäusen die LD₅₀ für Polymyxin B fest. Dabei kam er zu folgenden Ergebnissen:
Bei i. v. -Anwendung von Polymyxin B bei Mäusen liegt die LD₅₀ bei 6,5 mg/kg. Bei intraperitonealer Injektion liegt die LD₅₀ bei 12,1 mg/kg, bei subcutaner Injektion bei 82,5 mg/kg und bei oraler Verabreichung beträgt die LD₅₀ für Mäuse 1187,5 mg/kg.

Über Nierenschädigungen bei Tierversuchen, die auf Polymyxin B zurückzuführen waren, schreibt JAWETZ (37): Histologische Untersuchungen der Nieren zeigten, daß die tubulären Veränderungen reversibel waren.

Die Sulfate von Polymyxin B und E wiesen bei den Tierexperimenten die gleiche Toxizität auf, während Colistimethat bei der parenteralen Verabreichungsform eine scheinbar geringere Toxizität als die Sulfate zeigte, was auf die niedrigeren Serumspiegel des Colistimethat zurückzuführen ist.

Beim Menschen traten folgende Nebenwirkungen nach parenteraler Gabe der Polymyxin-Sulfate auf:

1. Lokaler Schmerz an der Injektionsstelle:

Nach der i. m. -Injektion tritt ein vorübergehender, kurzer Schmerz am Injektionsort auf. Ungefähr eine Stunde nach Injektion kehrt der Schmerz in einer ziehenden Form zurück und kann eine bis acht Stunden anhalten. Durch Verwendung einer sterilen 6,5%igen Procainhydrochlorid-Lösung als Lösungsmittel können die Schmerzen nach der Injektion vermieden oder reduziert werden. Die Schmerzen treten bei Kindern seltener als bei Erwachsenen auf (37). Die Schmerzen sind mit Colistimethat (methansulfonsaures Natriumsalz des Polymyxin E) wesentlich geringer als mit Polymyxin B und Polymyxin E.

2. Neurotoxische Nebenwirkungen:

Nach der oralen Applikation von Polymyxin B treten keine neurotoxischen Nebenwirkungen auf, da Polymyxin B nicht resorbiert wird (47). Zwar wurde in einer Publikation von 1949 festgestellt, daß nach oraler Gabe von Polymyxin B Eosinophilie, vorübergehende Albuminurie und Rest-N-Erhöhung aufgetreten seien. Vermutlich handelte es sich aber hierbei nur um Reaktionen, die durch ungenügend gereinigte Polymyxin-Substanzen, wie sie damals in Verwendung waren, hervorgerufen wurden. Auch bei der intrathekalen Injektion von Polymyxin B in einer Dosis von 5 mg/die und weniger sind keine neurotoxischen Erscheinungen beobachtet worden. Bei Dosen von 10 mg/die traten Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Zunahme des Eiweißgehaltes des Liquorcerebrospinalis auf. Intrathekale Injektionen über 10 mg, die therapeutisch eigentlich nie notwendig sind, haben eine bleibende Schädigung des Zentralnervensystems zur Folge (49).

Bei einer i. m. Injektion von Polymyxin B, bei der Serum-Spiegel von 1 bis 2 $\frac{8}{7}$ /ml entstehen, können als Nebenwirkungen Parästhesien, Gesichtsröte, Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie und Schwächegefühl auftreten (37, 87).

Am häufigsten treten die Parästhesien perioral und periorbital in Erscheinung. Meistens gehen diese mit einem Taubheits- oder Kribbelgefühl der Zunge einher.

Selten sind allergische Nebenwirkungen wie Urtikaria, Fieberreaktionen, Juckreiz und Eosinophilie.

Alle diese Erscheinungen sind reversibel, d. h., daß diese Nebenwirkungen in der Zeit zwischen 24 und 72 Stunden nach Absetzen des Medikamentes völlig verschwinden (36, 39, 69).

Die neurotoxischen Nebenwirkungen sind bei Kindern nicht so häufig wie bei Erwachsenen. Die Versuche vieler Autoren, die neurotoxischen Nebenwirkungen von Polymyxin B durch gleichzeitige Gabe von Antihistaminika zu verringern oder zu beseitigen, waren nicht erfolgreich (36, 39).

TRAPNELL (85) hat einmal eine Eosinophilie nach einer intravenösen Anwendung von Polymyxin B beobachten können.

KAPLAN und Mitarbeiter (40) gaben von 84 Kindern mit Pertussis 66 Kindern 0,8 mg Polymyxin B/kg/die i. m. alle vier Stunden. Sie beobachteten eine hohe Rate von Fieberreaktionen. Dieses Arzneimittelfieber verschwindet meistens einige Stunden nach Absetzen des Medikamentes (65).

POHLMANN (66) berichtet von einer Apnoe durch eine neuromuskuläre Blockade nach einer Polymyxin B-Infusion bei einer 52-jährigen Patientin mit einer chronischen Pyelonephritis und einer latenten Herzschwäche. Diese Art von Nebenwirkungen sind jedoch äußerst selten und treten meistens nur bei Patienten auf, die an anderen, schweren Erkrankungen leiden und einen sehr schlechten Allgemeinzustand haben.

3. Nephrotoxische Nebenwirkungen:

Bei oraler Applikation sind keine nephrotoxischen Nebenwirkungen bekannt, da das Polymyxin B nicht resorbiert wird.

SCHNEEGANS (74) und Mitarbeiter gaben 4-5 mg Polymyxin B/kg per os, ohne daß irgendwelche Störungen aufgetreten sind.

Früher gab es besonders starke nephrotoxische Nebenwirkungen bei der Anwendung von Polymyxin D (75), das die Aminosäure Serin enthält (93). Polymyxin B und E enthalten diese Aminosäure nicht und dadurch soll das Auftreten von Albuminurie, Zylindrurie und Hämaturie selten und falls diese Störungen einmal auftreten sollten, von reversibler Natur sein (64, 20). Eine Normalisierung ist meist nach einer Woche zu erwarten.

Bei einer Dosis von 2,5 mg Polymyxin B/kg/die i.m. oder weniger über 14 Tage bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, traten selten nephrotoxische Störungen auf. Leichte und vorübergehende Albuminurien sind bei dieser Dosierung hier und da beschrieben worden (33, 53, 101). Dagegen hatten Dosen von 3-4 mg Polymyxin B/kg/die i.m. und mehr häufiger Albuminurie, Zylindrurie, Rest-N-Erhöhung und eine Verringerung der Glomerulus-Filtration zur Folge (33, 101). Aber auch in diesen Fällen waren die Erscheinungen reversibel, d.h., sie verschwanden nach Absetzen oder Dosisreduzierung des Polymyxins.

Ein Anstieg des Reststickstoffwertes und der anderen Nebenwirkungen ist nur bei länger dauernder Therapie, höherer Dosierung und bei gleichzeitiger Nierenfunktionsstörung - häufiger bei Kleinkindern als bei Erwachsenen - festgestellt worden (48, 71).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion trat bei einer parenteralen Dosis von 1,5 mg Polymyxin B/kg/die eine Verschlechterung der Nierenfunktion ein (Rest-N-Anstieg). Patienten, die bereits eine Niereninsuffizienz haben, sollten deshalb nie höhere Dosen als 1 bis 1,5 mg Polymyxin B/kg/die über 5 bis 10 Tage erhalten, da eine Kumulation auftreten kann (33, 101).

WOLINSKY (96) und Mitarbeiter berichteten ebenfalls von nephrotoxischen Erscheinungen bei Verwendung der Normdosis von Polymyxin B infolge Kumulation bei Ausscheidungsstörungen. Neben Albuminurie, Zylindrurie, Rest-N-Anstieg traten Ataxien, Nystagmus und Sprachstörungen auf. Die Nebenwirkungen verschwanden nach Absetzen des Medikamentes. Als Dosierungsrichtlinie gibt WOLINSKY an, bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen 2 mg Polymyxin B/kg/die nicht zu überschreiten.

Einen besonders eintersessanten Fall, der zeigt, daß selbst bei nur einer normal funktionierenden Niere keine Schädigungen auftreten müssen, beschrieb TOMSOVIC (84). Ein drei Monate altes Kind mit nur einer funktionierenden Niere bekam 355 Tage Polymyxin B, da sich eine Pyelonephritis mit Pseudomonas aeruginosa-Beteiligung entwickelte. 4365 mg Polymyxin B wurden ins-

gesamt verabreicht bei einer durchschnittlichen Dosierung von 1,35-2,7 mg/kg/die. Trotz genauer Kontrollen konnten keine Nebenwirkungen wie z. B. Albuminurie, Haematurie, Rest-N-Anstieg usw. festgestellt werden.

Die gleichen Nebenwirkungen wie bei Polymyxin B sind bei Polymyxin E-Anwendung von SCHINDEL (73), McCABE und Mitarbeiter (48), ROSS und Mitarbeiter (71) und STEWART (82) beschrieben worden.

NORD (61) behauptet, daß bei äquipotenter Dosierung, d. h., bei einer Dosierung, bei der Polymyxin B und Colistimethat gleich hohe therapeutische Serum-Spiegel erzeugen, die Toxizität von Colistimethat und Polymyxin B auch praktisch gleich ist. Bei der Erhöhung der Dosis auf 4-5 mg Colistimethat/kg/die, die zur Behandlung von schweren Infektionen erforderlich ist, muß bei 30-50% der Patienten mit Nebenwirkungen gerechnet werden (65).

d. Applikationen, Indikationen und Dosierung:

Polymyxin B und E können intramuskulär, intravenös, intrathekal, oral und lokal angewendet werden.

1. Intramuskuläre Injektion:

Die i. m. -Anwendung ist bei urologischen Infekten, Infektionen der Atemwege, Sepsis, Endocarditis usw. indiziert, wenn E. coli, Pseudomonas aeruginosa und Aerobacter aerogenes usw., beteiligt sind, die aufgrund des Antibiotogramms gut auf Polymyxin B ansprechen. Die i. m. -Dosis sollte auf 1,5 bis 2,5 mg Polymyxin B/kg/die bei Patienten mit normaler Nierenfunktion begrenzt werden, wobei das Tagesmaximum 200 mg nicht überschreiten soll. Patienten mit Niereninsuffizienz sollten nicht mehr als 1-1,5 mg Polymyxin B/kg/die bekommen. Die Tagesdosis wird gewöhnlich in 3 oder 4 gleichen Einzeldosen über den Tag verteilt gegeben. Handelsüblich sind Trockenampullen mit 50 mg Polymyxin B-Sulfat (5.000.000 E Polymyxin B).

2. Intravenöse Anwendung:

Die Erfahrungen mit der intravenösen Anwendung sind noch nicht sehr umfangreich, da nach amerikanischen Arbeiten Mißerfolge und starke Nebenwirkungen bei der ersten allgemeinen Anwendung mit den Polymyxinen A und D auftraten und die Autoren vor einer intravenösen Anwendung der Polymyxine überhaupt warnten.

JAWETZ (37) hat Infusionen durchgeführt (100 mg Polymyxin B in 500 oder 1000 ccm Kochsalzlösung), ohne daß besondere Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen aufgetreten sind.

GROTHUESMANN (26) hat im Jahre 1965 105 Patienten mit Polymyxin B-Infusionen behandelt, wobei er jeweils 25 -, 50 - oder 100 mg Polymyxin B in 500 ml Lösungsmittel gab. In keinem Fall sind neuro- oder nephrotoxische Symptome aufgetreten und damit konnte GROTHUESMANN die guten Versuchsergebnisse, die durch WAISBREN (88) 1962 mit der intravenösen Applikation erzielt wurden, bestätigen.

HEILMEYER (87) erwähnt die Anwendung von Kurzinfusionen von Polymyxin B und E bei schweren Infektionen mit einer Dosierung von 2,0 bis 2,5 mg/kg in 2-3 Einzeldosen mit 100 ml 5%iger Traubenzuckerlösung.

Die Erfahrungen und Ergebnisse, die wir über die intravenöse Applikation von Polymyxin B (bei 549 Infusionen) in Kombination mit anderen Antibiotika machten, werden später ausführlich beschrieben.

3. Intrathekale Injektion:

Die intrathekale Anwendung kommt vor allem bei Meningitiden mit Pseudomonas-aeruginosa-Bakterien und anderen gramnegativen Keimen in Frage. Die Konzentration der Lösung soll 0,5 mg/ml sein. Procain, wie bei der i. m. -Injektion, muß der Lösung nicht beigelegt werden. Bei Kindern unter 2 Jahren sollte die Tagesdosis auf 2 mg Polymyxin B reduziert werden.

4. Orale Applikation:

Zur Verfügung stehen 25 mg Polymyxin B-Tabletten (250.000 E Polymyxin B). Die orale Anwendung eignet sich besonders zur Behandlung von Infektionen des Magen-Darm-Kanals, bei denen E. coli, Pseudomonas aeruginosa und Shigellen (Ruhr) beteiligt sind. Ausgezeichnet eignet sich die orale Anwendung zur Behandlung der Säuglingsenteritiden, die durch pathogene Colistämme hervorgerufen werden. Bei oraler Applikation werden, auf 3-6 Einzeldosen verteilt, folgende Dosen gegeben (87):

Säuglinge	10 - 20 mg/kg/die	
Kinder bis 2 Jahre	25 - 50 mg	3 x tgl.
Kinder v. 2-5 Jahren	50 - 75 mg	3 x tgl.
Erwachsene	75 - 100 mg	4 x tgl.

5. Lokale Anwendung:

Zur lokalen, oberflächlichen Behandlung werden Lösungen, Salben und Puder verwendet, die Polymyxin B in einer Konzentration von 0,1-1% enthalten. Bei Verbrennungen, bei Infektionen der Haut, der Augen und der Ohren, bei denen *Pseudomonas aeruginosa* mitbeteiligt ist, stellt die lokale Anwendung von Polymyxin B - zum Teil in Kombination mit anderen Antibiotika - ein wichtiges Therapeutikum dar.

4. Klinische Erfahrungen mit Polymyxin B

Im folgenden sind einige Berichte von Autoren über die klinischen Erfahrungen mit den Polymyxinen zusammengestellt:

a. Polymyxine bei der Behandlung von Dyspepsieerkrankungen im Säuglingsalter

HAGGENMÜLLER und BÖHM (28) behandelten 1961/62 365 Fälle von *E. coli*-Dyspepsien. Bei einer durchschnittlichen Dosierung von 5-20 mg Polymyxin B/kg/die, konnten sie bei 93% Keimfreiheit erreichen.

SCHOLZ (76) gab 142 Säuglingen mit *E. coli*-Dyspepsie 10-20 mg Polymyxin B/kg/die. In keinem Fall zeigte sich eine Resistenz der enteropathogenen *E. coli* gegen Polymyxin B und nahezu in allen Fällen konnte eine Sanierung des Infekts erreicht werden.

HEINTZMANN-PERRIER (30) hat eine Verkürzung der Krankheitsdauer bei *E. coli*-Dyspepsien durch Polymyxin B-Anwendung festgestellt. Bei seinen 65 Behandlungsfällen ist kein einziger Versager aufgetreten.

FLEURY und EVREUX (21) haben das Polymyxin B während mehrerer Epidemien von Januar 1957 bis Mai 1958 eingesetzt. Von 77 Säuglingen, die 25 mg/kg/die erhielten, konnten 74 nach 5-6 Tagen geheilt entlassen werden.

PAPP und KASZAS (63) benutzten Dosen von 5-10 mg Polymyxin B/kg/die. Sie erzielten in 74,3% gute Resultate. Bei den untersuchten Stämmen war keiner *in vitro* gegen Polymyxin B resistent.

POLANETZKI und KUHLEWEL (67) berichteten über ihre Erfahrungen bei der Behandlung von 2470 *E. coli*-Gastro-Enteritiden. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Polymyxin B-Therapie die beste Behandlung darstelle.

b. Polymyxine bei der Behandlung von Meningitiden

McGILL und MEDEL (49) beschrieben die erfolgreiche Behandlung einer schweren Meningitis durch intrathekale Verabreichung von Polymyxin B, die durch das Bakt. alkaligenes faecalis hervorgerufen worden war, das gegen alle anderen getesteten Antibiotika resistent war.

JAWETZ (36) veröffentlichte einen Bericht von einem 2 1/2-jährigen Mädchen, dessen Pseudomonas-Meningitis prompt nach 5 intrathekalen Injektionen (5 mg Polymyxin B/die) innerhalb von 7 Tagen vorübergehend gebessert werden konnte. Nach weiteren 12 Injektionen konnte endgültig Heilung erzielt werden.

BIEHL und HAMBURGER (9) betonten ebenfalls die ausgezeichnete Wirksamkeit von Polymyxin B bei Meningitiden, die durch coliähnliche Bakterien hervorgerufen wurden, die gegen die meisten Antibiotika resistent waren.

c. Polymyxine bei der Behandlung von Verbrennungen, Otitiden, Eiterungen usw.

WITTELS (95) veröffentlichte 1957 eine Arbeit, in der er die Behandlung von 20 Patienten mit Verbrennungen beschreibt. Alle 20 Verbrennungswunden waren mit Pseudomonas aeruginosa infiziert. Nach der Anwendung von Oxytetracyclin-Polymyxin B-Puder und -Salbe konnte bei 15 Patienten ein negativer bakterieller Befund festgestellt werden.

COLLENTINE und Mitarbeiter (15) empfehlen ebenfalls bei der Behandlung von Verbrennungen Polymyxin B zu verwenden.

WENNEKES (19) beschrieb die Behandlung einer Pseudomonas-Fisteleiterung. Die jahrzehntelang rezidivierende Brusteiterung konnte durch Polymyxin B in relativ kurzer Zeit endgültig geheilt werden.

EICKE (18) beschäftigte sich mit der Behandlung von Pseudomonas-Infekten in Empyemhöhlen und drainierten Kavernen. Von 18 Patienten konnte er bei 14 Fällen durch Polymyxin B-Einsatz Sanierung erreichen.

JAGDSCHIAN und Mitarbeiter (35) führten Instillationsbehandlungen mit Polymyxin B bei 52 thoraxchirurgischen Fällen, die mit Pseudomonas aeruginosa infiziert waren, durch. Die Resistenzbestimmung zeigte in 45 Fällen eine sehr gute, in 5 Fällen eine gute, in einem Fall eine mäßig und in einem Fall keine Wirksamkeit.

APPEL (4) empfiehlt die Kombination von Oxytetracyclin und Polymyxin B in Salben- und Puderform bei Behandlung von Hauterkrankungen und Otitiden. In über 200 Fällen von Hauterkrankungen (Impetigo, Follikulitis usw.) ist in keinem Fall eine Reizung oder Sensibilisierung der Haut aufgetreten.

d. Polymyxine bei der Behandlung von Harnwegsinfektionen

GROTHUESMANN (26) veröffentlichte einen Bericht über die Behandlung von 722 Fällen (darunter 493 transurethrale Prostata-Elektroresektionen, 63 transurethrale Blasen-tumor-Resektionen, 91 Pyelo- bzw. Urethrolithomien usw.), die er mit Polymyxin B i. m. und in der Kombination mit Oxytetracyclin (OTC) als Infusions-Lösung behandelt hat. Eine gute Verträglichkeit und gute klinische Erfolge werden von ihm berichtet. Mit der Kombination von Polymyxin B und OTC konnte er bei i. v. Anwendung sogar Erfolge bei Infekten mit Bakt. proteus-Beteiligung erzielen, obwohl diese nicht zum spezifischen Wirkungsspektrum der Polymyxine gehören.

KAGAN (19) und Mitarbeiter und PULASKI (69) empfehlen, Polymyxin B i. m. über mindestens 7-10 Tagen bei akuten Pyelonephritiden mit Pseudomonas aeruginosa-Beteiligung zu geben. PULASKI (69) stellte nach i. m. - Injektionen von 2-4 mg Polymyxin B Spiegelwerte von 1-8 γ /ml fest.

NETER (59) und Mitarbeiter stellten bei in-vitro-Untersuchungen mit Mikroorganismen, die sie aus dem Urin von chronisch erkrankten Nierenpatienten isolierten, fest, daß die Kombination von Polymyxin B und Oxytetracyclin ein sehr wirkungsvolles Mittel in der Behandlung von chronisch urologischen Infekten darstellt.

JAWETZ (37) macht darauf aufmerksam, daß bei der akuten Pyelonephritis nicht nur die Keime im Urin und in den harnableitenden Wegen beseitigt werden müssen, sondern auch im interstitiellen Gewebe. Polymyxin B i. m. verabreicht, kann die Infektion von zwei Seiten bekämpfen; einmal auf dem Wege der Blutzirkulation und durch die hohen Urinspiegel.

COX und Mitarbeiter (17) berichteten von den häufigen Infektionen, die durch die Verwendung von Dauer-Kathetern hervorgerufen werden können. Durch Polymyxin B-Anwendung, in Form von Neomycin-Polymyxin-B-Spülungen, konnte das Auftreten der Infektionen verringert werden.

STANGEL (80) beschrieb die kombinierte Anwendung von Polymyxin E mit Penicillin bei 34 Patienten mit schweren chronischen Harnwegsinfektionen. Er konnte, obwohl eine Unwirksamkeit anderer Antibiotika bestand, in 32 Fällen eine Heilung erzielen, ohne daß größere Nebenerscheinungen zur Beobachtung kamen. 2 Patienten klagten über Parästhesien im Gesicht und 3 über Schmerzen an der Injektionsstelle. Von 6 Patienten, bei denen in-vitro eine Resistenz gegen Polymyxin E vorhanden war, wurden trotzdem 4 mit der Antibiotika-Kombination geheilt.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN MIT POLYMYXIN B

Die Polymyxin B-Infusionen wurden in der urologischen Klinik Rechts der Isar in München, die Polymyxin-Spiegel-Bestimmungen im Bakteriologischen Institut des Krankenhauses München-Harlaching durchgeführt. Es wurden bei 100 Patienten (einschließlich Spiegeluntersuchungen) 559 Polymyxin-B-Infusionen gegeben.

Das Hauptziel dieser Untersuchungen war sowohl die Verträglichkeit des intravenös angewandten Polymyxin B zu prüfen - da vor dieser Applikationsart in der älteren Literatur immer gewarnt wurde - als auch die Wirksamkeit. Weiterhin sollte geprüft werden, ob bei der angewandten Therapie ausreichende Serum- und Urinspiegel resultieren.

Über die intravenöse Verabreichung, auch in Form von Infusionen, existieren nur geringe Erfahrungen (26, 37, 87). Bisher wurde das Polymyxin B, wie bereits im Kapitel A/5 erwähnt, nur lokal, oral, intramuskulär und in seltenen Fällen intrathekal eingesetzt, wobei man gute therapeutische Erfolge bei *Pseudomonas aeruginosa*, enterogenen *E. coli*-Bakterien usw. erzielte. Aus diesem Grund war auch von der intravenösen Polymyxin-B-Anwendung eine gute therapeutische Wirksamkeit zu erwarten. Die große Frage bei dieser neuen Anwendungsart war die der Verträglichkeit und Nebenwirkungen.

Es ist bekannt, daß Polymyxin B nephrotoxisch und neurotoxisch sein kann. Die Nephrotoxizität äußert sich in einer Schädigung des tubulären Apparates (Albuminurie, Zylindrurie). Während bei einem gesunden Nierensystem diese Nebenwirkungen äußerst selten auftreten, ist bei einer Niereninsuffizienz häufiger mit dieser nephrotoxischen Symptomatik zu rechnen, vor allem kommt es hier auch zur Erhöhung harnpflichtiger Substanzen im Blut (Harnstoff, Rest-N-Kreatinin). Ferner muß mit einer verzögerten Ausscheidung des verabfolgten Polymyxin B gerechnet werden. Auf der Basis der Kumulation kann es dann zu der neurotoxischen Symptomatik kommen, die sich in Parästhesien usw. äußert.

Es galt deshalb, die richtige Dosierung für die intravenöse Polymyxin-B-Anwendung zu finden, die bei geringsten Nebenwirkungen den größtmöglichen therapeutischen Erfolg sicherstellt.

1. Material und Methodik

a. Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientengutes

Bei 88 Patienten mit Harnwegsinfekten wurden 549 Polymyxin B-Infusionen durchgeführt. Das Patientengut setzte sich aus 69 Männern und 19 Frauen zusammen. Die Altersverteilung war wie folgt:

Alter der Patienten	Anzahl der Patienten
15 - 20 Jahre	2
20 - 30 Jahre	4
30 - 40 Jahre	16
40 - 50 Jahre	6
50 - 60 Jahre	13
60 - 70 Jahre	27
70 - 80 Jahre	18
älter als 80	2

Tab. : 1

b. Art der Erkrankungen

Die Polymyxin B-Infusionen wurden zur postoperativen Behandlung von Harnwegsinfektionen nach folgenden vorausgegangenen Erkrankungen eingesetzt:

Anteilmäßige Verteilung der Diagnosen:

Anzahl der Fälle	Diagnosen
21	Prostatahypertrophie mit Stauungs-pyelonephritis
17	Nierenbeckensteine mit Begleitinfektion
11	Uretersteine mit Begleitinfektion
11	Blasentumoren
8	Zysto-, Pyelo-Nephritiden
7	Pyonephrosen
4	Neurogene Blasenentleerungsstörung
3	Prostata-Karzinom
3	Harnleiter- und Nierenbeckenektasien
3	Blasensteine

Tab.: 2

c. Art und Häufigkeit der Erreger

Von den 88 Harnwegsinfektionen waren 42 Mono- und 43 Mischinfektionen. Bei zwei Patienten war die Kultur vor Therapiebeginn (Polymyxin B-Infusionen) steril. Diese beiden Patienten bekamen postoperativ aus prophylaktischen Gründen Polymyxin B/Oxytetracyklin-Infusionen. Bei einem Patienten konnte kein bakteriologischer Erregernachweis vor Therapiebeginn durchgeführt werden.

Anzahl der Patienten	Art der Infektion
43	Mischinfektion
42	Monoinfektion
2	Erstkultur steril
1	keine bakteriologische Vorkontrolle

Tab. : 3

Unter den 43 Misch- und 42 Monoinfektionen waren 12 Patienten, deren Urin bei Aufnahme steril war. Postoperativ wurden jedoch vor Anwendung der Polymyxin B-Infusionen Urinkeime festgestellt. Dabei handelte es sich 6 x um *Pseudomonas aeruginosa*, 4 x um *E. coli*, 4 x um das Bakt. proteus, 4 x um Klebsiellen, 3 x um Enterokokken und 1 x um Bakterien aus der Cloaca-Gruppe, teils als Mono-, teils als Mischinfektion.

Überblickt man diese 88 Harninfektionen, so traten am häufigsten *Pseudomonas aeruginosa*, Klebsiellen, Bakt. proteus und *E. coli* auf, wobei der *Pseudomonas aeruginosa* im vorliegenden Krankengut fast doppelt so häufig nachgewiesen wurde wie die anderen Bakterien. Ganz selten traten Staphylokokken und Cloaca-Bakterien auf. Das zahlenmäßige Vorkommen der verschiedenen Krankheitserreger bei den 88 Fällen, aufgeteilt nach Mono- und Mischinfektionen, wird in der nachfolgenden Tabelle angegeben.

Keimart	Patienten	Keimart	Patienten
<u>E. coli</u>		Bakt. d. <u>Klebsiella-Gruppe</u>	
in		in	
Monokultur	5	Monokultur	13
Mischkultur	<u>16</u>	Mischkultur	<u>13</u>
Vorkommen insg.	21	Vorkommen insg.	26
<u>Bakt. proteus</u>		<u>Enterokokken</u>	
in		in	
Monokultur	3	Monokultur	1
Mischkultur	<u>22</u>	Mischkultur	<u>10</u>
Vorkommen insg.	25	Vorkommen insg.	11
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>			
in			
Monokultur	19		
Mischkultur	<u>31</u>		
Vorkommen insg.	50		

Tab. : 4

In den folgenden 2 Tabellen ist die Häufigkeit der Bakterienkombinationen bei den einzelnen Mono- und Mischinfektionen zusammengestellt.

Einzelfektionen und die beteiligten Keimarten	
19 x	Pseudomonas aeruginosa
13 x	Bakt. d. Klebsiella-Gruppe
5 x	E. coli
3 x	Bakt. proteus
1 x	Enterokokken
1 x	Bakt. d. Cloaca-Gruppe

Mischinfektionen und die beteiligten Keimarten

- 7 x Pseudomonas aeruginosa + Bakt. proteus + Klebsiellen
- 5 x Pseudomonas aeruginosa + Bakt. proteus
- 4 x Pseudomonas aeruginosa + E. coli
- 4 x Pseudomonas aeruginosa + Klebsiellen
- 3 x E. coli + Klebsiellen
- 2 x E. coli + Enterokokken
- 2 x E. coli + Bakt. proteus
- 2 x Bakt. proteus + Klebsiellen + Enterokokken
- 2 x Pseudomonas aeruginosa + Enterokokken
- 2 x Pseudomonas aeruginosa + Klebsiellen + Enterokokken
- 1 x Pseudomonas aeruginosa + Bakt. proteus + Klebsiellen + Enterokokken
- 1 x Pseudomonas aeruginosa + Bakt. proteus + Staphylokokkus aureus + Enterokokken
- 1 x Pseudomonas aeruginosa + Bakt. proteus + E. coli
- 1 x Pseudomonas aeruginosa + Bakt. proteus + Enterokokken
- 1 x Pseudomonas aeruginosa + Klebsiellen + E. coli
- 1 x Pseudomonas aeruginosa + Bakt. proteus + E. coli
- 1 x Pseudomonas aeruginosa + Klebsiellen + Staphylokokkus aureus
- 1 x Bakt. proteus + Klebsiellen
- 1 x E. coli + Klebsiellen + Bakt. d. Cloaca-Gruppe
- 1 x E. coli + Bakt. d. Cloaca-Gruppe

d. In-vitro-Empfindlichkeit der Erreger gegen Polymyxin B und Oxytetracyclin

Bei den angeführten Zusammenstellungen wurde nur die in-vitro-Empfindlichkeit der Erreger gegen Polymyxin B und Oxytetracyclin berücksichtigt, da die Kombination Polymyxin B/Oxytetracyclin am häufigsten eingesetzt wurde (in 77 Behandlungsfällen = 87,5%).

Bei den Monoinfektionen konnte bei dem Antibiotogramm folgende Empfindlichkeit der Erreger festgestellt werden:

Erreger	Erreger- häufig- keit	Empfindlichkeit in-vitro gegen Polymyxin B	Zusätzliche Empfind- lichkeit gegen Oxytetracyclin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19 x	in allen 19 Fällen	in 5 Fällen
Klebsiell.	13 x	in allen 13 Fällen	in 5 Fällen
<i>E. coli</i>	5 x	in allen 5 Fällen	in 4 Fällen
Bakt. <i>proteus</i>	3 x	resistent	resistent
Entero- kokken	1 x	resistent	empfindlich
Bakt. d. Cloaca-Gr.	1 x	empfindlich	resistent

Tab. : 5

Bei den Mischinfektionen konnte bei dem Antibiogramm folgende Empfindlichkeit der Erreger festgestellt werden:

Erreger	Erreger- häufig- keit	Empfindlichkeit in-vitro gegen Polymyxin B	Zusätzliche Empfind- lichkeit gegen Oxytetracyclin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31 x	in allen 31 Fällen	in 4 Fällen
Bakt. <i>proteus</i>	22 x	resistent	resistent
<i>E. coli</i>	15 x	in allen 15 Fällen	in 10 Fällen
Klebsiellen	13 x	in allen 13 Fällen	in 6 Fällen
Enterokokken	12 x	in 1 Fall	in 3 Fällen
Staphyl. <i>aureus</i>	2 x	in 1 Fall	resistent
Bakt. d. Cloaca-Gr.	2 x	in allen 2 Fällen	resistent

Tab. : 6

Bei den 88 Behandlungsfällen waren in 50 Fällen *Pseudomonas aeruginosa* beteiligt. In allen 50 Fällen bestand eine Empfindlichkeit des *Pseudomonas* gegen Polymyxin B und zusätzlich in 10 Fällen gegen Oxytetracyclin.

In 26 Fällen konnten Bakterien der Klebsiella-Gruppe nachgewiesen werden. Alle Infekte hatten gegen Polymyxin B und zusätzlich 11 gegen Oxytetracyclin Empfindlichkeit.

In 20 Fällen waren *E. coli* beteiligt. Auch hier zeigte sich bei allen Patienten eine gute Keim-Empfindlichkeit gegen Polymyxin B und zusätzlich bei 14 gegen Oxytetracyclin. 13 mal wurden Enterokokken gefunden. Nur einmal zeigten sich die Enterokokken gegen Polymyxin B und 9 mal gegen Oxytetracyclin empfindlich.

In 25 Fällen waren Proteus-Stämme beteiligt. Bei allen Stämmen konnte gegen Polymyxin B und Oxytetracyclin eine Resistenz festgestellt werden.

Bei 2 Patienten wurden Staphylokokkus aureus und Bakterien der Cloaca-Gruppe nachgewiesen. Beide Erregerarten waren gegen Oxytetracyclin resistent.

e. Antibiotika - Kombinationen und Dosierung

Von den 88 Patienten sind 52 vor dem operativen Eingriff schon mit einem Antibiotikum vorbehandelt worden. Von den 52 Patienten haben

- 27 Chloramphenicol
- 14 Ampicillin
- 4 die Kombination Chloramphenicol/Ampicillin
- 5 N-1-aminohydantoin

ohne therapeutischen Erfolg erhalten.

- 2 Patienten bekamen andere Antibiotika-Kombinationen, die neben Chloramphenicol, Oxytetracyclin und Polymyxin B enthielten.

Im Durchschnitt wurden 2 g Chloramphenicol/die, 2-14 Tage lang, oder Ampicillin in einer Dosierung von 1-2 g/die über 4-20 Tage gegeben.

Für die postoperative Behandlung wurde 50-100 mg Polymyxin B intravenös verabreicht. Wegen des schmalen Wirkungsspektrums wandte man Polymyxin B fast in allen Fällen in Kombination mit anderen Antibiotika an, um durch das verbreiterte Wirkungsspektrum die Gefahr eines Keimwechsels möglichst auszuschließen.

Die Infusionslösungen wurden wie folgt hergestellt:

Antibiotika-Kombinationen	Zusammensetzung der Antibiotikakombinationen
1	50 mg Polymyxin B
2	50 mg Polymyxin B + 250 mg Oxytetracyklin
3	50 mg Polymyxin B + 500 mg Oxytetracyklin
4	100 mg Polymyxin B + 250 mg Oxytetracyklin
5	50 mg Polymyxin B + 1000 mg Chloramphenicol
6	50 mg Polymyxin B + 1000 mg Ampicillin
7	50 mg Polymyxin B + 2000 mg Ampicillin
8	50 mg Polymyxin B + 500 mg Oxytetracyklin + Penicillin/Streptomycin
9	50 mg Polymyxin B + 2x2 300 mg Methacyklin
10	50 mg Polymyxin B + 1 Amp. N-1-aminohydantoin

(gelöst in 500 ml 0,9 NaCl - oder
5, 7% Glucose- Lösung)

Tab. : 7

f. Verordnungshäufigkeit der einzelnen Antibiotika

Die durchschnittliche Infusionsdauer betrug 1 Stunde. Insgesamt wurden bei den 88 Behandlungsfällen 549 Infusionen durchgeführt. Die Anzahl der Infusionen ist in der nachfolgenden Tabelle aufgezeigt:

Anzahl der Patienten	Anzahl der Infusionen	Gesamtzahl der Infusionen
4	2	8
5	3	15
2	4	8
19	5	95
22	6	132
23	7	161
3	8	24
2	9	18
3	10	30
3	11	33
1	12	12
1	13	13
88		549

Tab. : 8

Etwa 25% der Patienten bekamen 7 Infusionen.

Etwa 25% der Patienten bekamen 6 Infusionen.

Etwa 23% der Patienten bekamen 5 Infusionen.

Etwa 22% der Patienten bekamen 2, 3, 4, 8 und mehr Infusionen.

In ca. 75% der Behandlungsfälle kam man also mit 5-7 Infusionen aus.

Anhand der Antibiotika-Kombinationen wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der verschiedenen Kombinationen von Polymyxin mit anderen Antibiotika überprüft. Die Kombinationen wurden in den 88 Behandlungsfällen wie folgt gegeben:

Anwendungshäufigkeit	Antibiotikakombination (s. Tab. : 7)
66 x	2
7 x	3
4 x	5
4 x	6
2 x	9
1 x	1, 4, 7, 8, 10

Tab. : 9

Am häufigsten wurde die Kombination 50 mg Polymyxin B mit 250 mg Oxytetracyclin gewählt (in ca. 75% der Fälle), da mit dieser Kombination CANARILE und Mitarbeiter (13), FREYSCHMIDT (22), GROTHUESMANN (25), VACCA (86) und WAISBREN (88) gute Erfahrungen gemacht und von therapeutischen Erfolgen berichtet haben.

2. Ergebnisse der intravenösen Polymyxin B-Behandlung in Kombination mit anderen Antibiotika

a. Sterile Kontrollkulturen

Von den 88 urologischen Infekten konnte bei 12 Patienten wegen vorzeitiger Entlassung oder Unverträglichkeit und Absetzen des Medikamentes, oder Tod (6 Exitus-Fälle) während des Krankenhausaufenthaltes keine Nachkontrollen durchgeführt werden. Von den verbleibenden 76 Fällen wurde in

15 (20%) bei der Nachkontrolle eine sterile Kultur erzielt, wobei in 3 Fällen einige Wochen später eine Reinfektion mit den gleichen Erregern wieder festgestellt wurde ohne Veränderung der Keimempfindlichkeit.

Bei den 15 Kulturen, bei denen Sterilität erreicht werden konnte, handelte es sich um 10 Mono- und 5 Mischinfektionen. Bei den 10 Monoinfektionen können 7 x *Pseudomonas aeruginosa*, 2 x *E. coli*- und 1 x die Cloaca-Bakterien als Infektionsursache angesehen werden; bei den 5 Mischinfektionen je 1 x die Enterokokken + *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken + *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* + *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* + Bakterien der Klebsiella-Gruppe und *Pseudomonas aeruginosa* + Bakt. proteus.

Bei 15 Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* konnte also durch die Infusionen mit Polymyxin B die Infektion beseitigt werden. Die Kulturen waren steril.

b. Ein oder mehrere Keime bei der Nachkontrolle nicht mehr nachweisbar

Bei den verbleibenden 61 Behandlungsfällen waren nach der Behandlung bei 44 (57% bezogen auf 76 nachkontrollierte Patienten) ein oder mehrere Keime bei der bakteriellen Nachkontrolle nicht mehr nachweisbar. Bei den restlichen 17 Patienten konnte in den Nachkontrollen keine Veränderung der Keimzusammensetzung festgestellt werden.

Vereinzelt konnten bei den vorher erwähnten 44 Patienten, bei denen eine Keimänderung in der Nachkontrolle auftrat, alle ursprünglich vorhandenen Keime beseitigt werden; allerdings traten dann neue Keime auf (Keimwechsel). Auf die Häufigkeit des Keimwechsels und der neu hinzugekommenen Keime während der Infusionsbehandlung wird in einem späteren Kapitel noch näher eingegangen.

Im einzelnen konnte nach der Infusionsbehandlung bei der Nachkontrolle bei 14 Monoinfektionen 6 x *Pseudomonas aeruginosa*, 6 x Bakterien der Klebsiella-Gruppe, 1 x Enterokokken und 1 x *E. coli* nicht mehr nachgewiesen werden.

Bei 29 Mischinfektionen konnten 14 x *Pseudomonas aeruginosa*, 11 x Bakterien der Klebsiella-Gruppe, 8 x Enterokokken, 6 x *E. coli* und 2 x Bakt. proteus bei der Nachkontrolle nicht mehr gefunden werden.

Bei den 88 Harnwegserkrankungen war der *Pseudomonas aeruginosa* 50 x sowohl in Mono- als auch in Mischinfekten beteiligt, 6 x war er bei Behandlungsfällen aufgetreten, bei denen keine bakterielle Nachkontrolle durchgeführt werden konnte, so daß der *Pseudomonas aeruginosa* bei den verbleibenden 44 nachkontrollierten in 31 Fällen (ca. 70% der Infekte) durch die Infusionsbehandlung mit Polymyxin B nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Bei den 12 Behandlungsfällen, bei denen der *Pseudomonas aeruginosa* in den späteren Nachkontrollen noch vorhanden war, nachdem er in 8 von diesen 12 Fällen bei der ersten Kontrolle nicht mehr gefunden werden konnte, zeigte er noch eine gute in-vitro-Empfindlichkeit gegen Polymyxin B. Auch die *Pseudomonas*-Keime, die durch Keimwechsel in 3 Behandlungsfällen aufgetreten sind, waren in-vitro gut empfindlich gegen Polymyxin B.

c. Resistenz eines Keimes

Bei 7 Nachkontrollen wurde eine Keimart gefunden, die eine völlige Resistenz gegen Polymyxin B und Oxytetracyclin zeigte. In allen Fällen handelte es sich um *Proteus*-Bakterien, die nicht zu den spezifischen Wirkungsspektren von Polymyxin B und den Oxytetracyclinen gehören. Im Gegenteil, Polymyxin B und die Oxytetracycline haben eine Primär-Resistenz gegen die *Proteus*-Stämme, so daß die Resistenz zu erwarten war. Auch Chloramphenicol und Ampicillin brachten in diesen 7 Fällen keinen Erfolg.

d. Keine Veränderung der Keimzusammensetzung

Keine bakterielle Änderung nach der Infusionsbehandlung war in Nachkontrollen bei 7 Mono- und 3 Mischinfektionen festzustellen. Unter den 7 Monoinfekten konnten 2 x die *Proteus*-Bakterien, die nicht zum Wirkungsspektrum des Polymyxin B und der Oxytetracycline gehören, 4 x Bakterien der *Klebsiella*-Gruppe und 1 x der *Pseudomonas aeruginosa* als Infektionsursache angesehen werden. Eine *Pseudomonas*-Infektion wurde zu Beginn mit 2 g Chloramphenicol über 4 Tage ohne Erfolg behandelt. Jedoch nach der 5 Tage dauernden Infusionsbehandlung mit Polymyxin B zeigte sich eine zwar langsame, aber deutliche klinische Besserung, obwohl noch *Pseudomonas*-Keime nachweisbar waren.

Die *Pseudomonas*-Keime und die Bakterien der *Klebsiella*-Gruppe zeigten eine unverändert gute in-vitro-Empfindlichkeit gegen Polymyxin B, während die *Proteus*-Stämme gegen Polymyxin B resistent und nur schwach empfindlich gegen Ampicillin und Neomycin waren.

Unter den 3 Mischinfektionen, bei denen keine Veränderung der Keimzusammensetzung festzustellen war, konnten je 1 Bakt. *proteus* und *Klebsiellen*, *Klebsiellen* und *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa* und Enterokokken gefunden werden. *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken und Bakterien der *Klebsiella*-Gruppe zeigten in-vitro gegen Polymyxin B Empfindlichkeit, während die *Proteus*-Bakterien nur empfindlich gegen Kanamycin und Neomycin waren.

e. Infektionswechsel

Nach der Infusionstherapie konnte 12 x bei Mono- und 11 x bei Mischinfektionen ein Keimwechsel beobachtet werden. Bei den Monoinfektionen traten dabei 9 x *Proteus*-Bakterien, 4 x *E. coli* und je 1 x Bakterien der *Klebsiella*-Gruppe und *Pseudomonas*-Bakterien auf. Bei den Mischinfektionen konnten 8 x *Proteus*-Bakterien, je 2 x Enterokokken und *Pseudomonas*-Stämme und 1 x Bakterien der *Klebsiella*-Gruppe festgestellt werden. Auffallend ist das häufige Auftreten der *Proteus*-Bakterien, die bei den 23 Behandlungsfällen, bei denen Keimwechsel eingetreten ist, 17 x in Erscheinung traten.

Während die Bakterien der *Klebsiella*-Gruppe, *E. coli* und die *Pseudomonas*-Bakterien in-vitro gegen Polymyxin B und zum Teil gegen Oxytetracyclin empfindlich waren, zeigten die *Proteus*-Bakterien eine Resistenz gegen diese Antibiotika.

Wie bereits früher erwähnt, war bei 12 Patienten bei Krankenhausaufnahme der Urin steril. Postoperativ wurden jedoch vor Anwendung der Polymyxin B-Infusionen Urinkeime festgestellt. Bei diesen gefundenen Keimen handelte es sich 6 x um *Pseudomonas aeruginosa*, 4 x um *E. coli*, 4 x um Bakt. *proteus*, 4 x um Bakterien der *Klebsiella*-Gruppe, 3 x um Enterokokken und 1 x um Bakterien der *Cloaca*-Gruppe, teils als Mono-, teils als Mischinfektion.

Nach der Infusionsbehandlung traten außer dem bereits erwähnten Keimwechsel bei 9 Mono- und 5 Mischinfektionen neue Keime hinzu. Insgesamt konnten 5 x Enterokokken mit mäßiger Empfindlichkeit gegen Polymyxin B und Oxytetracycline, 4 x Bakt. *proteus* mit Resistenz gegen Polymyxin B und

Oxytetracykline, 3 x E. coli und je 2 x Staphylokokkus pyogenes aureus und Staphylokokkus albus beobachtet werden.

f. Unverträglichkeitserscheinungen und Nebenwirkungen

An Nebenwirkungen bei der intravenösen Anwendung von Polymyxin B traten Parästhesien im Gesichtsbereich, Trockenheit im Bereich des Rachens und der Mundhöhle, Juckreiz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Exantheme in mehr oder minder starkem Ausmaß auf. Erscheinungen, die bereits aus der Literatur bekannt sind. Alle diese Nebenwirkungen waren reversibler Natur, das heißt, sie verschwanden im allgemeinen nach Verlängerung der Infusionszeit und machten nur selten eine Dosisreduzierung oder Absetzen des Polymyxin B nötig.

Insgesamt traten bei 18 (ca. 20%) von 88 Patienten Nebenwirkungen auf. In 4 Fällen (ca. 3,5%) mußte die Polymyxin B-Infusionsbehandlung abgebrochen werden.

Im einzelnen konnten bei diesen 4 Behandlungsfällen folgende Nebenwirkungen festgestellt werden:

1. Patient: (ALBERT, R. - HB.-Nr. : 2977/5)

Infusionslösung 50 mg Polymyxin B + 250 mg Oxytetracyclin.

Während der Infusion gab der Patient Schmerzen im Bereich der Leber an, die allerdings nicht genau lokalisiert werden konnten. Da nach 3 Infusionen die Beschwerden weiterbestanden, wurde die Behandlung aus Sicherheitsgründen abgebrochen. Nach 2-3 Tagen waren die Schmerzen völlig verschwunden.

2. Patient: (RENATE, SCH. - HB.-Nr. : 20030)

Infusionslösung 50 mg Polymyxin B + 250 mg Oxytetracyclin.

Nach Ende der ersten Infusion trat ein starkes taubes Gefühl im Mund- und Rachenbereich auf, das ca. 12 Stunden anhielt. Nach einer weiteren Infusion verstärkten sich diese Parästhesien, wodurch die Nahrungsaufnahme des Patienten erheblich erschwert wurde. Nach 3 Tagen wurde die Polymyxin B-Behandlung abgebrochen. 24 Stunden nach dem Absetzen des Medikamentes waren die Nebenwirkungen völlig abgeklungen.

3. Patient: (FRITZ, O. - HB. -Nr. : 16262/5)

Infusionslösung 50 mg Polymyxin B + 500 mg Oxytetracyclin.

Nach der Infusion setzte starkes Schwindelgefühl und unangenehmer Juckreiz ein, der sich über den ganzen Körper erstreckte und 8 bis 12 Stunden nach Infusionsende weiterbestand. Nach 3 Infusionen wurde die Behandlung abgebrochen, da der Juckreiz sich verstärkte. 24 Stunden nach Absetzung des Polymyxin B trat Normalisierung ein.

4. Patient: (EDELTRAUD, ST. - HB. -Nr. : 21502)

Infusionslösung 50 mg Polymyxin B + 1000 mg Chloramphenicol.

Nach der 6. Infusion bildete sich ein allergisches Exanthem aus, das den ganzen Körper einnahm. Nach Unterbrechung der Polymyxin B-Infusionen verschwand das Exanthem innerhalb 12 Stunden. Der Patient wurde mit 1,5 g Chloramphenicol weiterbehandelt, wobei keine allergische Reaktion auftrat.

Bei den restlichen 14 Behandlungsfällen mit Unverträglichkeitserscheinungen traten bei

- 3 Patienten Exantheme, bei
- 8 Patienten starke Parästhesien
zum Teil mit Juckreiz, bei
- 2 Patienten starker Juckreiz und bei
- 1 Patienten Übelkeit

auf.

Die nachfolgende Tabelle bringt eine Zusammenstellung dieser 14 Behandlungsfälle.

Patient	Infusionslösung	Therapie- dauer	Nebenwirkungen
1	50 mg Polymyx. B 2000 mg Ampicillin	13 Tage	Nach jeder Infusion Parästh. (Kribbeln) im Gesicht und Mundtrockenheit. Beschwerden 6-8 Stunden nach Infusionsende verschwanden.

Patient	Infusionslösung	Therapie- dauer	Nebenwirkungen
2	50 mg Polymyx. B 250 mg Oxytetra- cyklin	7 Tage	Nach jeder Infusion Gefühllo- sigkeit im Bereich der Wan- gen und des Kinns.
3	100 mg Poly- myx. B 250 mg Oxytetracyclin	6 Tage	Ab der 2. Infusion Parästhesien perioral, 12 Stunden anhal- tend. Mundtrockenheit, Kopfschmerzen
4	50 mg Polymyx. B 1000 mg Chlor- amphenicol	6 Tage	Parästhesien und Jucken im Gesichtsberich - ca. 6 Stun- den anhaltend.
5	50 mg Polymyx. B 250 mg Oxytetra- cyklin	6 Tage	Nach der 2. Infusion starke Parästhesien im Gesicht. 2-4 Stunden nach Infusions- ende verschwunden.
6	50 mg Polymyx. B 250 mg Oxytetra- cyklin	6 Tage	Nach jeder Infusion Parästhe- sien perioral, die nach 2 Stun- den spontan nachlassen.
7	50 mg Polymyx. B 1000 mg Ampicil- lin	7 Tage	Nach Infusionsende Parästhesien im Gesicht 6-8 Stunden lang.
8	50 mg Polymyx. B 500 mg Oxy- tetracyclin	6 Tage	Nach der 4. Infusion Exanthem im Gesicht - nach der 5. über den ganzen Körper verteilt.
9	50 mg Polymyx. B 250 mg Oxy- tetracyclin 1 g Kanamycin	2 Tage 10 Tage	Nach der 1. Infusion stark juk- kendes Exanthem im Gesicht und am Stamm. Besserung nach Antihistamin- gaben.

Patient	Infusionslösung	Therapie- dauer	Nebenwirkungen
10	50 mg Polymyx. B 250 mg Oxy- tetracyklin	7 Tage	Allergisches Exanthem im Ge- sicht. Besserung ebenfalls nach Antihistamin-Gaben.
11	50 mg Polymyx. B 500 mg Oxy- tetracyklin	6 Tage	Starkes Jucken im Gesicht während und 6-8 Stunden nach der Infusion.
12	50 mg Polymyx. B 1000 mg Chlor- amphenicol 1 g Ampicillin	10 Tage	Nach jeder Infusion 6 Stunden lang starkes Jucken im Bereich des Gesichtes.
13	50 mg Polymyx. B 250 mg Oxy- tetracyklin	6 Tage	Übelkeit während der Infusion, die sich nach Infusionsende rasch besserte.
14	50 mg Polymyx. B 250 mg Oxy- tetracyklin	7 Tage	6 Stunden nach Infusionsende setzten Parästhesien im Gesichts- bereich ein.

88% der Patienten haben die Polymyxin B-Infusionen gut vertragen, wobei in einzelnen Fällen auch hier während oder nach den Infusionen kurz anhaltende Parästhesien, leichte Kopfschmerzen oder vorübergehende Mundtrockenheit angegeben wurden.

Bei den 6 Todesfällen konnte die Infusionsbehandlung mit Polymyxin B als Todesursache in allen Fällen eindeutig ausgeschlossen werden. Ursachen waren hier schwere Erkrankungen wie Lymphogranulomatose, Coma uraemicum und eine Aspirationspneumonie; Erkrankungen, die die Patienten bereits bei der stationären Aufnahme vor der Infusionsbehandlung aufwiesen.

3. Serum- und Urinspiegel bei Polymyxin B

Grundsätzlich läßt sich jede antibakterielle Chemotherapie definieren als ein Konzentrationsgeschehen am Wirkungsort. Am Ort der Entzündung sollte also eine Konzentration des Antibiotikums erreicht werden, die für den vorliegenden Erreger sicher antibakteriell wirksam ist. Die antibakterielle Wirksamkeit ergibt sich aus der Korrelation zweier Konzentrationsgrößen:

Dem in-vitro-Hemmwert als Ausdruck der antibakteriellen Aktivität eines Antibiotikums und dem Wirkstoffspiegel in-vivo als einer pharmakologischen Größe.

Die zur Schädigung des Erregers benötigte Wirkstoffkonzentration muß am Ort der Entzündung bakteriostatische Wirksamkeit haben, damit man das Antibiotikum als therapeutisch brauchbar bezeichnen kann. Liegt dagegen die minimale Hemmkonzentration (MIC) über dem in-vivo realisierbaren Wirkstoffspiegeln, so ist der Erreger in diesen Fällen resistent.

Aus dem Erwähnten ist die zentrale Bedeutung des Wirkstoffspiegels in-vivo als ein entscheidender Faktor im chemotherapeutischen Geschehen klar zu ersehen. Der Wirkstoffspiegel dient nicht nur dem Bakteriologen als Kriterium zur Beurteilung der Erregerempfindlichkeit, sondern zugleich auch dem Kliniker zur Auswahl des geeigneten Antibiotikums und der richtigen Dosierung. Günstig zur Beurteilung der Erregerempfindlichkeit wäre die exakte Kenntnis der Wirkstoffspiegel, die bei bestimmten Erkrankungsformen sowie unter verschiedenen Dosierungen in den betreffenden Organen erreicht werden. Diese Gewebsspiegelbestimmungen sind jedoch sehr schwierig durchzuführen, so daß man auch in der Literatur wenig Gewebsspiegelangaben findet, zumal diese obendrein noch in weiten Konzentrationsbereichen schwanken, so daß sie nur begrenzt brauchbar sind. Für die in-vivo zu erzielenden Wirkstoffspiegel müssen daher die leichter zu ermittelnden Konzentrationen im Serum, Urin und Liquor dienen. Auch bei den von Polymyxin B ermittelten Werten in dieser Arbeit wurden deshalb nur die Urin- und Serumspiegel berücksichtigt.

In den folgenden Abbildungen sind die nach intravenöser Gabe von 50 mg Polymyxin B-Base resultierenden Serum- und Urinspiegel dargestellt.

Die Polymyxin B-Serum- und Urinspiegel wurden im Agar-Diffusions-Test gegen einen Polymyxin B-workingstandard durchgeführt. Voraussetzung für eine exakte Bestimmung war, daß die Patienten 24 Stunden vor Infusionsbeginn kein anderes Antibiotikum erhalten haben, um einen unverfälschten

Polymyxin B-Wirkstoffspiegel zu erhalten. Die Infusionszeit betrug 1 Stunde. Urin und Blut wurden, soweit das technisch möglich war, unmittelbar nach Infusionsende, 1 Stunde, 2 Stunden und 4 Stunden nach Infusionsende abgenommen. Die Urinproben wurden tiefgefroren. Die Blutproben wurden nach einer Stunde Kühlung im Eisschrank zentrifugiert und das entstandene Serum mit dem Wirkstoffspiegel ebenfalls tiefgefroren. Anschließend wurden die Polymyxinspiegel bestimmt.

Bei den Infusionen von 50 mg Polymyxin B (gelöst in 500 ccm 0,9% Kochsalzlösung) wurden unmittelbar nach Infusionsende Serum-Spiegel von 2,0 bis 7,0 μ /ml erreicht. 3 Stunden nach Infusionsende waren noch Spiegelwerte von 0,6 bis 2,0 μ /ml vorhanden. Günstige Werte, wenn man bedenkt, daß zahlreiche Stämme der Mikroorganismen (wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *A. aerogenes*, *E. coli*, *KL. pneumoniae*, *H. pertussis*, *H. influenzae*, Shigellen) in-vitro bereits bei Konzentrationen von 0,05 bis 2,0 μ /ml gehemmt und abgetötet werden.

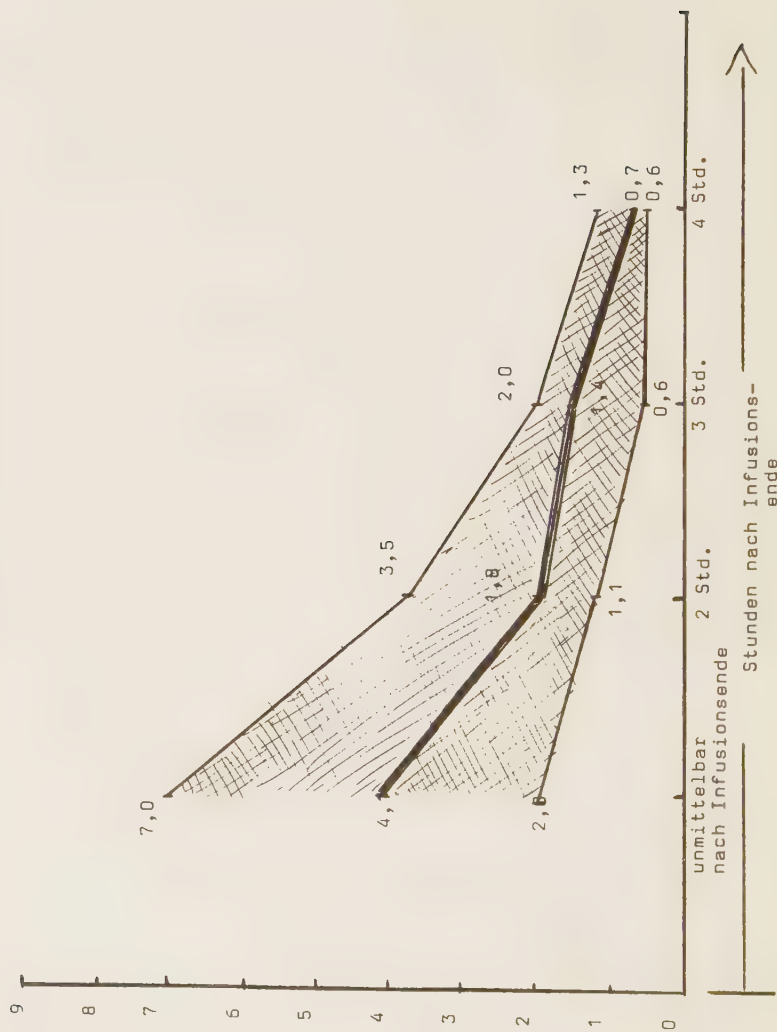
Ähnliche Serum-Spiegel-Werte fanden PULASKI und ROSENBERG (69) bei der intramuskulären Applikation von Polymyxin B. Bei Erwachsenen erreichten sie nach einer Dosierung von 2-4 mg Polymyxin B/kg/die Serumspiegel von 1-8 μ /ml.

KAPLAN und Mitarbeiter (40) stellten bei Kindern nach einer i. m. Injektion von 4,8 mg Polymyxin B/kg/die ebenfalls Serum-Spiegel von 3-7 μ /ml fest.

ABNAHMEZEITEN

Fälle	Leerwert		Unmittelbar nach Infusionsende		1 Std. nach Infusionsende		2 Std. nach Infusionsende		4 Std. nach Infusionsende	
	Serum g/ml	Urin g/ml	Serum g/ml	Urin g/ml	Serum g/ml	Urin g/ml	Serum g/ml	Urin g/ml	Serum g/ml	Urin g/ml
1	0	0	7,0	/	2,0	/	2,0	5,5	0,8	4,2
2	0	0	7,0	/	1,7	2,8	1,7	/	0,6	/
3	0	0	7,0	3,2	3,5	4,5	1,7	1,6	1,3	/
4	0	0	2,4	/	2,4	/	1,8	/	0,8	/
5	0	0	3,1	/	1,8	/	1,8	/	0,7	/
6	0	0	3,5	/	1,7	7,0	1,2	3,7	0,9	2,4
7	0	0	3,5	/	1,6	6,1	1,2	3,0	0,7	/
8	0	0	1,8	/	1,2	/	0,8	/	0,7	/
9	0	0	2,0	/	1,1	/	0,6	/	/	/
10	0	0	3,8	2,8	1,3	2,8	1,3	/	0,6	1,6

MITTELWERTSKURVE DER SERUMSPIEGEL NACH INFUSION
VON 50 mg POLYMYXIN B (Einlaufzeit 1 Stunde)



D. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit decken sich weitgehend mit den Beobachtungen, die CANARILE (13), FREYSCHMIDT (22), GROTHUESMANN (25), VACCA (86) und WAISBREN (88) mitteilten. Die Autoren hatten die intravenöse Applikation von Polymyxin B bei urologischen Infektionen bereits erprobt und wegen der ausgezeichneten Wirksamkeit des Polymyxin B gegen *Pseudomonas aeruginosa* und wegen der guten Verträglichkeit der Infusionsbehandlung diese neue Applikationsart empfohlen.

Weder Ampicillin, die Cephalosporine noch die Breitbandantibiotika bieten eine ausreichende therapeutische Wirksamkeit gegen den *Pseudomonas aeruginosa*, wie die starke Ausbreitung und die zunehmende Pathogenität dieses Keimes in jüngster Zeit deutlich zeigt (22, 64, 99, 100). Infektionen mit diesem Keim sind daher auch heute noch eine echte **INDIKATION** für die Anwendung von Polymyxin B.

Polymyxin B wird allerdings nach oraler Gabe nicht resorbiert. Es muß deshalb zur Behandlung urologischer Infektionen parenteral appliziert werden. Bei dieser Applikation beschränkte man sich bisher fast ausschließlich auf die intramuskuläre Verabfolgung.

Das interessanteste Ergebnis unserer Untersuchungen (559 Infusionen) war, daß bezüglich der Verträglichkeit und der Nebenwirkungen die intravenöse Applikationsform im Vergleich zu der intramuskulären günstiger ist, wenn man bedenkt, daß bei der intramuskulären Applikation die 2 x so hohe Polymyxin B-Dosierung nötig ist.

80% der Patienten haben die intravenöse Polymyxin B-Behandlung gut vertragen. Nur 20% klagten über Nebenwirkungen wie Parästhesien, Trockenheit, Juckreiz und Schwindelgefühl; Nebenwirkungen, wie sie auch bei der intramuskulären Applikation auftreten können. Lediglich bei 4 Patienten (ca. 3,5%) wurde die Infusionsbehandlung aus Sicherheitsgründen abgebrochen. Alle in Erscheinung getretenen Nebenwirkungen waren reversibel. In keinem Fall konnten nephro- oder neurotoxische Symptome oder ein Dauerschaden registriert werden. Bezüglich der lokalen Verträglichkeit dürfte die intravenöse Applikation der intramuskulären sogar vorzuziehen zu sein, da sie im Gegensatz zur intramuskulären Verabfolgung absolut schmerzlos ist. Als weiterer Vorteil ist zu erwähnen, daß etwa die gleichen Spitzenspiegel wie bei der intramuskulären Behandlung mit Polymyxin B erreicht werden, jedoch bei halber Dosierung (40, 69).

In keiner Nachkontrolle konnte ein *Pseudomonas aeruginosa*-Keim gefunden werden, der eine erworbene in-vitro-Resistenz gegen Polymyxin B zeigte. Diese hundertprozentige in-vitro-Empfindlichkeit beweist, daß Polymyxin B auch heute noch ein wirksames Mittel gegen die *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme darstellt. Allerdings ist es wegen des schmalen Wirkungsspektrums von Polymyxin B günstig, dieses immer in Kombination mit anderen Antibiotika zu geben. Dadurch erreicht man eine Verbreiterung des Wirkungsspektrums, welches bei den häufig auftretenden Mischinfektionen im Urogenitaltrakt die Gefahr eines Keimwechsels vermindert. Außerdem wird die Gefahr der Therapieversager oder die Bildung resistenter Keime durch die synergistisch additive Wirkung der Antibiotikakombination verringert.

Eine Einschränkung erfährt die intravenöse Applikation von Polymyxin B bei Nierenfunktionsstörungen. Hier sollte die intravenöse aber auch die intramuskuläre Applikation von Polymyxin B wegen der Gefahr einer eventuellen Kumulation, gefolgt von nephro- und neurotoxischen Nebenwirkungen, nur in Notfällen und bei strengster Kontrolle angewendet werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Behandlung urologischer Infektionen wird heute zunehmend durch resistente gramnegative Mikroorganismen, sogenannte Problemkeime, erschwert. Als neue verbesserte Behandlungsmethode war von einzelnen Autoren auf die Möglichkeit, Polymyxin B intravenös zu verabfolgen, hingewiesen worden. Unsere Untersuchungen sollten den therapeutischen Wert dieser neuen Applikationsform überprüfen:

Zuerst wurde durch Blutspiegeluntersuchungen eine möglichst niedere aber doch ausreichende Dosierung von Polymyxin B ermittelt. Diese beträgt pro Tag 1 bis 2 Infusionen mit insgesamt 50 bis 100 mg Polymyxin B. Weiter wurde durch 549 Infusionen bei 88 Patienten die neue Applikationsart bezüglich ihrer Verträglichkeit und eventueller Nebenwirkungen klinisch geprüft. 80% der Patienten haben die Infusionsbehandlung gut vertragen. 20% klagten über Nebenwirkungen wie Parästhesien, Trockenheit, Juckreiz und Schwindelgefühl. Lediglich bei 4 Patienten wurde die Infusionsbehandlung aus Sicherheitsgründen abgebrochen. Alle aufgetretenen Nebenwirkungen sind bereits aus der intramuskulären Applikation bekannt. Sämtliche Nebenwirkungen waren reversibel, ein Dauerschaden konnte in keinem Fall festgestellt werden. Die klinische Wirksamkeit brachte in 20% der Patienten bei den Nachkontrollen Sterilität und in weiteren 57% eine Besserung durch die Beseitigung eines oder mehrerer Keime. 70% der *Pseudomonas aeruginosa*-Stämme konnten durch die Infusionsbehandlung in den Nachkontrollen nicht mehr nachgewiesen werden. Von den verbleibenden 30% waren 20% bereits bei der ersten Nachkontrolle nicht mehr zu finden, traten jedoch 2 bis 6 Wochen nach Beendigung der Infusionstherapie wieder auf, wobei sie eine unvermeiderte Keimempfindlichkeit gegen Polymyxin B aufwiesen.

Als Vorteile der neuen Applikationsart kann man anführen:

Eine Reduzierung der Polymyxin B-Gesamtmenge um durchschnittlich 50% bei gleichem therapeutischem Effekt. Diese Reduzierung der Dosis stellt bei einem "toxischen Antibiotikum" einen echten Vorteil dar. Bei der halben Dosierung können etwa die gleichen Spitzenspiegel erreicht werden wie bei der intramuskulären Applikation.

PULASKI und ROSENBERG (69) fanden bei der intramuskulären Applikation von 2 bis 4 mg Polymyxin B/kg/die Serumspiegel von 1-8 μ /ml; ähnliche

Serumspiegel wie wir sie bei einer Infusion von 50-100 mg Polymyxin B, gelöst in 500 ml NaCl, erreichten.

Die häufig auftretenden Schmerzen bei der intramuskulären Verabreichung können durch die intravenöse Applikation völlig umgangen werden.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. AINSWORTH, G.C., M.A. BROWN and G. BROWNLEE:
"Aerosporin", an Antibiotic produced by
Bacillus aerosporis Greer. Nature 160, 263 (1947)
2. ALKEN, C.E. Die unspezifische Entzündung in der Urologie.
Zschr. Urol. 1, 2-4 (1962)
3. ALKEN, C.E.: Leitfaden der Urologie. Thieme, Stuttgart,
S. 114 (1966)
4. APPEL, B.: Oxytetracycline-Polymyxin B Ointment in Skin
Infections. Antibiotics & Chemotherapy 3,
1258-1267 (1953)
5. BAINES, R.D., Jr., and D. RIFKIND:
Intravenous Administration of Sodium Colisti-
methate. J. A. M. A. 190, 278-281 (1964)
6. BAUER, K.M.: Zur Chloramphenicol- Therapie bei schweren In-
fektionen der Niere und abführenden Harnwege.
Medizinische, (1954) S. 1051
7. BEEUWKES, H., R.P. MOUTON and L. DURLINGER:
A Study of the Influence of Polymyxine
Combined with Chloramphenicol on Salmonella
in Vitro and in Vivo in Carriers of S. Paratyphi.
Bleeuwenheek, Amsterdam 26, 340-348 (1960)
8. BENEDICT, R.G. and A.F. LANGKYKKE:
Antibiotic activity of Bacillus polymyxa.
J. Bakt. 54, 24-25 (1947)
9. BIEHL, J. P. and M. HAMBURGER:
Polymyxin B Therapy of Meningitis Following
Procedures on Central Nervous System.
Arch. Int. Med. 93, 367-378 (1954)
10. BISERTE, G. et M. DAUTREVAUX:
Structure de la Polymyxin B. Bull. Soc.
Chim. Biol. 39, 795 (1957)
11. BROWNLEE, G., S.R.M. BUSHBY and E. SHORT:
The Chemotherapy and Pharmacology of the
Polymyxins. Brit. J. Pharmacol. 7, 170-187 (1952)

12. BROWNLEE, G. and S. R. M. BUSHBY:
Chemotherapy and Pharmacology of Aerosporin. *Lancet* 254, 127 (1948)
13. CANARILE, L., W. OSBORNE, S. JOHNSTON and P. BUNN:
A Pattern for the in vitro and in vivo control of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiot. Annual* 210-218 (1954/1955)
14. CLIFFORD, H.E. and G. T. STEWART:
Intraventricular administration of a new derivative of Polymyxin B in meningitis due to *Pseudomonas pyocyanea*. *Lancet* 177-180 (1961/I)
15. COLLENTINE, G.E., B. A. WAISBREN and J. W. MELLENDER:
Treatment of burns with intensive antibiotic therapy and exposure. *J. A. M. A.* 200, 939-942 (1967)
16. COUNCIL ON DRUGS: New Drugs and Developments in Therapeutics. The Colistins. *J. A. M. A.* 184, 772-773 (1963)
17. COX, F., R. F. SMITH, J. P. ELLIOT and E. L. QUINN:
Neomycin-Polymyxin Prophylaxis of Urinary-Tract Infection Associated with Indwelling Catheters. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 165-168 (1966)
18. EICKE, R. :
Polymyxin bei Pyocyaneusinfektion von Empyemhöhlen und drainierten Kavernen. *Der Tuberkulosearzt* 10, 595-598 (1955)
19. EICKHOFF, T. C. and M. FINLAND:
Polymyxin B and Colistin; In Vitro Activity Against *Pseudomonas Aeruginosa*. *Amer. J. Med. Sc.* 249, 172-174 (1963)
20. FEKETY, F. R., P. S. NORMAN and L. E. CLUFF:
The Treatment of Gramnegative Bacillary Infections with Colistin. *Ann. Int. Med.* 57, 214-229 (1962)

21. FLEURY, J. et R. EVREUX:
Polymyxine et Gastro-Entérites Infantiles a
Escherichia Coli 0 III B4 Traitement Curatif,
Traitement Pregoge, Traitement Preventif.
Nourisson 47, 41-58 (1959)
22. FREYSCHMIDT, P.: Die Pyocyaneusinfektion beim Erwachsenen.
Ärztl. Wschr. 10, 406-410 (1955)
23. GANDON, J., J.P. FOMBEUR et G. BERTHOUD:
Utilisation de l'association polymyxin B -
pénicilline en perfusion intraveineuse en chir-
urgie O.-R.-L. Ann. Oto-Laryngol. 81, 715-720
(1964)
24. GRÖSCHEL, D.: Die derzeitige Antibiotika-Empfindlichkeit von
Bact. coli, Bact. proteus, Bact. pyocyaneum
und Enterokokken.
Med. Welt 22, 1240-1242 (1962)
25. GROTHUESMANN, H.G.:
Die Resistenzentwicklung pathogener Urinkeime
gegen die gebräuchlichsten Antibiotika.
Die Therapiewoche 14, 323-327 (1964)
26. GROTHUESMANN, H.G.:
Die Resistenzentwicklung pathogener Urinkeime
bei gesteuerter Antibiotika-Anwendung.
Med. Welt 34, 1922-1926 (1965)
27. GROTHUESMANN, H.G.:
Zur Frage des Resistenzproblems in der Urologie.
Med. Klin. 58, 1336 (1963)
28. HAGGENMÜLLER, F. und C. BÖHM:
Erfahrungsbericht über die Behandlung von Dys-
pepsieerkrankungen im Säuglingsalter.
Med. Mnschr. 16, 817-821 (1962)
29. HAUSMANN, W. and L.C. CRAIG:
Polymyxin B₁. Fractionation, Molecular Weight,
Determination, Amino Acid and Fatty Acid Com-
position. J. Amer. Chem. Soc. 76, 4892-4896
(1954)

30. HEINTZMANN-PERRIER, F. :
Contribution A l'Étude Du Traitement Par La
Polymyxine Des Gastroentérites Infantiles
A Escherichia Coli. Nourisson 46, 205-218(1958)
31. HIRSCH, H. A. , C. G. McCARTY and M. FINLAND:
Polymyxin B and Colistin: Activity, Resistance,
Crossresistance in vitro. Proc. Soc. Exper. Biol.
Med. 103, 338-342 (1960)
32. HÖFFLER, D. und F. SCHELER:
Untersuchungen über die Colistinkonzentration
im Blut und Urin bei normaler und eingeschränk-
ter Nierenfunktion. Med. Welt 15, 867-871 (1964)
33. HOPPER, J. Jr. , E. JAWETZ and F. HINMAN:
Polymyxin B In Chronic Pyelonephritis:
Observations On Safety Of The Drug And On Its
Influence On The Renal Infection.
Amer. J. Med. Sci. 225, 402-409 (1953)
34. HUBMANN, R. :
Antibiotikatherapie in der Urologie
Zschr. Urol. 1, 13-19 (1963)
35. JAGDSCHIAN, V. und W. FRITZSCHE:
Erfahrungen mit der Polymyxin-Behandlung bei
Pyocyaneus-Infektionen in der Thoraxchirurgie.
Münch. Med. Wschr. 100, 1488-1490 (1958)
36. JAWETZ, E. :
Infections with Pseudomonas aeruginosa treated
with polymyxin.
J. A. M. A. Arch. Int. Med. 89, 90-98 (1952)
37. JAWETZ, E. :
"Polymyxin, Neomycin, Bacitracin".
Antibiotics Monographs Nr. 5 Medical Ency-
clopedia Inc. N. Y. (1956)
38. JAWETZ, E. , V. COLEMAN and J. B. GUNNSION:
The participation of polymyxin B in combined
antibiotic action.
Ann. Int. Med. 41, 78-88 (1954)
39. KAGAN, B. M. , D. KREVSKY, A. MILZER and M. LOCKE:
Polymyxin B and Polymyxin E. J. Lab. Clin.
Med. 37, 402-414 (1951)

40. KAPLAN, S., A.E. FISCHER und J. L. KOHU:
Treatment of Pertussis with Polymyxin B
("Aerosporin"). J. Pediat. 35, 49-57 (1949)
41. KIETZMANN, I.: Übersichtsreferat über die Infektionen mit Pseudo-
monas pyocyanea und ihre spezifische Behandlung.
Zbl. Bakt. I Referate, 156, 93-117 (1954)
42. KIKUTH, W.: Bakterienphysiologische Grundlagen des Hospita-
lismus.
Dtsch. med. Wschr. 86, 2116-2119
43. KOYAMA, Y., A. KUROSOVA, A. PSUCHIYA and K. TAKAKITA:
A new antibiotic substance-colistin.
J. Antibiot. (Tokyo) 3, 457-458 (1950)
44. LINZENMEIER, G.: Darmbakteriologie und Hospitalismus.
Regensburger Jahrb. f. ärztliche Fortb. X, 196 (1962)
45. LINZENMEIER, G.: Zur Antibiotika- und Sulfonamid-Empfindlichkeit
einiger praktisch wichtiger Bakterien.
Dtsch. med. Wschr. 81, 965-968 (1965)
46. LOOSE, H. und M. KIENITZ:
Die Pyelonephritis.
Thieme, Stuttgart (1966)
47. LUTIER, F. et R. DALBEUF:
Essai de traitement par la Polymyxine des
gastroentérites infantiles à E. coli
Presse med. 65, 1905 (1957)
48. McCABE, W. R., G. G. JACKSON and V. M. KOZIJ:
Clinical and laboratory observations on the use of
Colistin in infections by gram-negative bacilli.
Antibiot. Ann. 80-88 (1968)
49. MCGILL, R. I. and D. MEDNEL:
Polymyxin B. An Intrathecal Reaction.
Lancet 265, 1293-1294 (1953)
50. METZ, H. und K. STEHR:
Die Resistenzlage praktisch wichtiger Keime im
Säuglings- und Kindesalter.
Münch. med. Wschr. 100, 1376-1379 (1958)

51. MILLS, G. Y. and B. M. KAGAN:
Effect of Oral Polymyxin B on *Pseudomonas Aeruginosa* in the Gastrointestinal Tract.
Ann. intern. Med. 40, 26-32 (1954)
52. MÖSSNER, G., G. SCHMIDT und H. MAURER:
Bakterienresistenz und klinische Chemotherapie.
Med. Welt 44, 2391-2402 (1968)
53. MONNET, P. et al:
Le Traitement Par La Polymyxin B Des Gastro-Enterérites Infantiles A *Escherichia Coli* Spécifiques.
Arch. franc. pédiatr 15, 775-799 (1958)
54. MOYER, I. H., L. C. MILLS and E. M. YOW:
Toxicity of Polymyxin B. I. Animal Studies with Particular Reference to Evaluation of Renal Function.
Arch. Int. Med. 92, 238-247 (1953)
55. NAUMANN, P. W. :
Bakteriologische Aspekte der Pyelonephritis.
Dtsch. med. J. 15, 434 (1964)
56. NAUMANN, W. W. :
Antiseptik und Aseptik im Wandel der Zeit.
Med. Welt 13, 611-617 (1961)
57. NAUMANN, P. und R. HUBMANN:
Zur antibakteriellen Therapie urologischer Infektionen.
Zschr. Urol. 1, 9-14 (1966)
58. NAUMANN, P. und R. HUBMANN:
Zur antibakteriologischen Therapie urologischer Infektionen.
Zschr. Urol. 1, 16-23 (1968)
59. NETER, E., E. H. KUNZ and E. D. MORGAN:
Synergistic effects of polymyxin B and terramycin on bacteria encountered in urinary tract infections.
J. Urol. 67, 773-775 (1952)
60. NEWTON, B. A. :
The properties and mode of action of the Polymyxins.
Bakt. Rev. 20, 14 (1956)

61. NORD, N. M. and P. D. HOEPRICH:
Polymyxin B and Colistin a Critical Comparison.
New. Engl. J. Med. 270, 1030-1035 (1964)
62. OTTO, G. :
Über das Vorkommen von Pyocyanus-Bakt. im
klin. Untersuchungsmaterial.
Inaugural-Dissertation an d. Univ. München(1964)
63. PAPP, G. und KASZÁS:
Die Polymyxin B Behandlung der Coli-Dyspepsie
im Säuglingsalter.
Mschr. Kinderhk. 108, 270-272 (1960)
64. PAUL, R. und W. MARGET:
Pseudomonas-Infektionen (Pyocyanus-Infektio-
nen) des Säuglings und des Kleinkindes.
Dtsch. med. Wschr. 88, 1638-1643 (1963)
65. PETERSDORF, R. G. and J. J. FLORDE:
Colistin- A Reappraisal.
J. A. M. A. 183, 123-125 (1963)
66. POHLMANN, G. :
Respiratory Arrest Associated with Intravenous
Administration of Polymyxin B Sulfate.
J. A. M. A. 196, 181-183 (1966)
67. POLANETZKI, U. und KÜHLWEIN:
Dyspepsiecolibefunde am Hygiene Institut
Frankfurt am Main in den Jahren 1957-1960.
Zschr. Kinderhg. 86, 160-168 (1961)
68. POTEL, J. :
Zur Infektion mit Pseudomonas aeruginosa
(B. Pyocyanus).
Zbl. Bakt. , 1 Orig. 162, 44-48 (1962)
69. PULASKI, E. I. and M. L. ROSENBERG:
Use of polymyxin in gramnegative urinary tract
infections.
J. Urol. 62, 564-573 (1949)
70. RITZERFELD, W. :
Zur gegenwärtigen Resistenzlage pathogener
Mikro-Organismen
Münch. med. Wschr. 104, 132 (1962)

71. ROSS, S., I. R. PUIG and E. A. ZAREMBA:
Colistin: Some preliminary laboratory and
clinical observations in specific gastro-
enteritis in Infants and Children.
Antibiot. Ann. 60, 89-100 (1959)
72. RUSSEL, F. E. :
Synergism between sulphonamide drugs and
antibiotics of the polymyxin group against
Proteus sp. in vitro.
J. Clin. Path. 16, 362-366 (1963)
73. SCHINDEL, L. :
Unerwartete Arzneimittelwirkungen. Colistin.
Med. Mschr. 18, 497-498 (1964)
74. SCHNEEGANS, E. et al:
Augmentation De La Resistance Des Colibacilles
Specifiques Aux Antibiotiques.
Arch. franc. pediat. 15, 1389-1393 (1958)
75. SCHOENBACH, E. B., M. S. BAYER and P. H. LANG:
The Clinical Use of Polymyxin.
Ann. New York Acad. Sc 51, 987 (1949)
76. SCHOLZ, F. :
Zur Therapie der Dyspepsie-Coli-Enteritis
unter besonderer Berücksichtigung hygienischer
Maßnahmen.
Mschr. Kinderhk. 112, 259-264 (1964)
77. SCHWARTZ, B. S., M. R. WARREN, F. A BARKLEY and L. LANDIS:
Microbiological and Pharmacological Studies
of Colistin-Sulfate and Sodium Clistinmethan-
sulfonate. *Antibiot. Ann. New York: Antibio-
tica Inc.* 41-60 (1960)
78. SPRANGER, I. :
Untersuchungsergebnisse über Polymyxin B
in vivo und vitro. Über die klinische Wirksam-
keit von Polymyxin B bei Behandlung von
Säuglings-Enteritiden durch *E. coli* 0 127:
B8. *Zschr. Kinderhk.* 85, 505-517 (1961)

79. SPRANGER, I. und R. MEBOLD:
Untersuchungsergebnisse von Polymyxin B in vivo und in vitro. II. Interferenz ungesättigter Fettsäuren mit der Wirkung von Polymyxin B unter besonderer Berücksichtigung des enteropathogenen *E. Coli* 0 127:
B8. Zschr. Kinderhk. 85, 518-524 (1961)
80. STANGEL, T.: Zur kombinierten Anwendung von Colistin und Penicillin bei Harnwegsinfektionen.
Med. Welt 50, 2705-2708 (1964)
81. STANSLY, P.G., R.G.S. SHEPPERD and J. H. WHITE:
Polymyxin; A New Chemotherapeutic Agent.
Bull, Johns Hopkins Hosp. 81, 43 (1947)
82. STEWART, G.T.: Colistin and Polymyxin B. Lancet 326-327(1962/I)
83. SWIFT, P.N.: Treatment of Pertussis with Aerosporin.
Lancet 254, 133 (1948)
84. TOMSOVIC, E.I.: Prolonged Treatment with Polymyxin B.
N. Engl. J. Med. 263, 1250-1251 (1960)
85. TRAPNELL, D.H.: *Pseudomonas Pyocyaneus* Meningitis.
Sucessfully Treated with Polymyxin.
Lancet 266, 759-761 (1954)
86. VACCA, I.B.: The Pattern of Combined Effect of Polymyxin B and Oxytetracycline in vitro on *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotics & Chemotherapy 6, 130-134 (1956)
87. WALTER, A.M. und L. HEILMEYER:
Antibiotika-Fibel
Thieme, Stuttgart (1965)
88. WAISBREN, B.A. and D. LEPLEY, Jr.: Antibiotics and Gamma-Globulin in *Pseudomonas*-Infections.
Arch. Med. 109, 712-716 (1962)
89. WEBER, B.: Erfahrungen über Anwendung und Grenzen der antibakteriellen Therapie unspezifischer Harnwegsinfekte. Zschr. Urol., 48, 424-430 (1955)

90. WEIL, A.J. and B. STEMPEL:
Resistance to antibiotics among the micro-
organismus isolated in a general hospital
in 1953 and 1954.
Antibiotics Medicine 1, 319-326 (1955)
91. WENNEKES, H. :
Über einen Fall von Pyocyaneus-Fisteleiterung.
Der Landarzt 38, 45-46 (1962)
92. WILKINSON, S. :
Identity of Colistin and Polymyxin E.
Lancet 922-923 (1963/I)
93. WILKINSON, S. :
Identification of the Polymyxins.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
651-654 (1966)
94. WILKINSON, S. and L. A. LOWE:
Structures of the polymyxins and the question
of identity with the polymyxin M.
Nature 206, 311 (1966)
95. WITTELS, W. :
Die Bedeutung der Pyocyaneus-Infektion bei
Verbrennung und ihre Bekämpfung mit Poly-
myxin B.
Klin. Med. 12, 56-60 (1957)
96. WOLINSKY, E. and I. D. HINES:
Neurotoxic and nephrotoxic effects of colistin
in patients with renal disease.
New Engl. J. Med. 266, 759-762 (1962)
97. WRIGHT, S. S., K. G. POTE and M. FINLAND:
Susceptibility of Pseudomonas to ten anti-
biotics in vitro.
Amer. J. clin. Path. 24, 1121-1132 (1954)
98. WRIGHT, S. S. and H. WELCH:
Chemical, Biological and Clinical Observa-
tions on Colistin. Antibiotics Ann. New York:
Antibiotica, Inc. Pg 61-74 (1960)
99. WÜSTENBERG, J. :
Bericht über die Tätigkeit des Hygiene Institutes
des Ruhrgebietes Gelsenkirchen.
Zit. bei (62)

100. YOW, E.M. : The Development of Proteus and Pseudomonas
Infections During Antibiotic Therapie.
J. Amer. med. Ass. 149, 1148 (1952)
101. YOW, E.M. and I. H. MOYER:
Toxicity of Polymyxin B. II. Human Studies
with Particular Reference to Evaluation of
Renal Function.
Arch. int. Med. 92, 248-257 (1953)

Mein aufrichtiger Dank gebührt dem Dekan des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Hochschule München, Herrn Direktor Professor Dr. Georg Maurer, für die Übernahme des Referates.

Weiter gilt mein Dank Herrn Chefarzt Provatdozent Dr. Wolfgang Mauermayer, der mir das Thema überließ und mir die Möglichkeit gab, die Untersuchungen an seiner Klinik durchzuführen.

Insbesondere bedanke ich mich bei Herrn Oberarzt Dr. Gerhard Leusch, für seinen wertvollen Rat und seine hilfreiche Unterstützung.

Dank schulde ich außerdem Herrn Dr. Alfred Schmiedel, leitender Arzt des Bakteriologischen Institutes am Krankenhaus München Harlaching, für die Überlassung der Polymyxin B - Spiegelbestimmungen.

LEBENS LAUF

Als dritter Sohn des Zahnarztes Karl Traber und seiner Ehefrau Ottilie Traber, geb. Mechtler, wurde ich am 2. Januar 1939 in Neuburg/Donau geboren.

Von 1945 - 1950 besuchte ich in Neuburg/Donau die Volksschule, danach das Decartes-Gymnasium in Neuburg, wo ich 1959 das Abitur ablegte.

Zum Wintersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München für das Studienfach Zahnheilkunde und bestand dort nach dem Sommersemester 1962 das Physikum. Das klinische Studium setzte ich in München bis 1964 fort und wechselte dann an die Julius-Maximilians-Universität nach Würzburg, um im Sommer 1967 mit dem Staatsexamen abzuschließen.

Anschließend erhielt ich an der Urologischen Klinik Rechts der Isar der Technischen Hochschule in München das Thema der hier vorliegenden Dissertation.

Von Mai 1968 bis Mai 1969 war ich als Stabsarzt bei der Deutschen Bundeswehr in der Zahnstation des Fliegerhorstes Fürstenfeldbruck tätig, um meine einjährige Wehrpflicht abzuleisten.

Seit Mai 1969 bin ich als Assistent in einer Zahnarzt-Praxis tätig.

